VERGIFTUNG MIT MEXAFORM S®

vorgelegt von
Hans-Bertram Wiedenmann
Bamberg 1980

Aus dem Pharmakologischen Institut der Universität München

Vorstand: Professor Dr. Med. Wolfgang Forth

Vergiftung mit Mexaform SR

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
an der Ludwig Maximilians-Universität zu München

Vorgelegt von
Hans-Bertram Wiedenmann

Aus
Bamberg

Jahr
1930

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter: Prof. Dr. med. Nikolaus Weger

Mitberichterstatter: Prof. Dr. med. Wolfgang Forth

Dekan: Prof. Dr. med. H. Spann

Tag der mündlichen Prüfung: 22. Mai 198o

UNIV. LEIDEN BIBL.

Inhaltsverzeichnis

1) Einleitung

2) Pharmakologie und Toxikologie von Mexaform S

   a) Clioquinol

   b) Phanquone

3) Tierexperimentelle Ergebnisse

4) Eigener Fallbericht

5) Intoxikation beim Menschen

6) Zusammenfassung

7) Lebenslauf

8) Danksagung

9) Literaturverzeichnis

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41535726_0033

Einleitung

Seit Mitte der 30er Jahre befinden sich halogenierte Hydroxychinolinderivate auf dem Markt und finden seitdem als Darmantiseptika umfangreiche Verwendung.

In diese Gruppe der Hydroxychinolinderivate gehört auch das Styptikum "Mexaform S" (Hersteller: CIBA-Geigy, Wehr/Baden), welches aufgrund seiner amöbiziden, trichomonaziden und antibakteriellen Wirkung Verwendung findet.

In den letzten zwei Jahrzehnten mehrten sich Berichte von akuten und chronischen Vergiftungsfällen, die in einem Kausalzusammenhang zwischen der Applikation von 5-Chlor-7-Jod-8-Hydroxychinolin und 4,7-Phenantrolin-5,6-dion, den beiden Wirkkomponenten von Mexaform S und dem Auftreten - besonders - von neurologischen Symptomen gebracht wurden.

Zudem gab ein eigener Fall auf der toxikologischen Abteilung des Klinikums rechts der Isar, leitender Arzt, Dr. med.habil. Max von Clarmann, II. Medizinische Klinik, Hinweise für eine Prüfung, besonders hinsichtlich der renalen Symptome im Zusammenhang mit akuter Intoxikation von Mexaform S.

Die Aufgabe dieser Arbeit besteht darin, die tierexperimentellen, pharmakologischen Untersuchungen und Intoxikationsfälle, und die bisher in der Humanmedizin bekannt gewordenen Vergiftungsfälle von Mexaform S bzw. dessen Wirkkomponenten zu untersuchen und zusammenzufassen.

Zunächst werden die pharmakologischen Wirkungen, Eigenschaften, Verwendung und toxikologischer Nachweis von Mexaform S umrissen.

Danach werden die tierexperimentellen Ergebnisse aufgeführt und zuletzt die beim Menschen publik gewordenen Vergiftungsfälle diskutiert.

Problemstellung

In der vorliegenden Arbeit wird sowohl die akute wie auch die chronische Intoxikation nach Applikation von Mexaform S^{R} hinsichtlich der pathologischen Veränderungen, Ursachen und Symptomatik im einzelnen aufgezeigt.

Material und Methodik

Als Untersuchungsmaterial dient neben der gesamten international veröffentlichten Li teratur aus dem angelsächsischen, spanischen, französischen und deutschen Sprachraum ein neu aufgetretender akuter Vergiftungsfall, der auf der Toxikologischen Abteilung, II. Med. Klinik, Klinikum rechts der Isar, behandelt wurde und besonders hinsichtlich seiner renalen Symptomatik auffiel.

Der Verfasser griff hierbei auf die von DIMDI (Deutsches Institut für medizinisches Dokumentation und Informatik) angegebene gesamte Literatur und auf Informationsmaterial der pharmazeutischen Firma Ciba Geigy, Lörrach/Basel und Informationsmaterial des Giftnotrufs München zurück.

Ferner nahm der Autor kontinuierlich beim Hausarzt, bei der Nephrologischen Abteilung. II. Med. Klinik, Klinikum rechts der Isar, und in der Radiologischen Abteilung, Klinikum rechts der Isar, klärende Rücksprachen.

Außerdem war eine Rezeptanfrage bei der Krankenkasse des Patienten notwendig, da der Hausarzt keine Angaben über die verordneten Mengen von Mexaform S machen konnte.

Schließlich wurde der Patient vom Verfasser am 13.06.1977 zu einer eingehenden Untersuchung einbestellt.

Ergebnisse

Bei einer akuten Vergiftung steht mehr die psychiatrische Symptomatik im Vordergrund mit v.a. einem amnestischen Syndrom, Desorientierheit während des akuten Vorgangs und einer gesteigerten Erregbarkeit und motorischer Unruhe, welche auf die Hauptkomponente Clioquinol zurückzuführen ist. Als pathologisch antomisches Korrelat lassen sich tierexperimentell mit Clioquinol zahlreiche Diapedesisblutungen, besonders im Stammhirn und stellenweise im Stammhirn lokalisierte Vakuolen demonstrieren.

Zusätzlich ist, was die toxische Wirkung von Phanquone anbelangt, eine renale akute Vergiftungssymptomatik tierexperimentell bekannt.

Im Zusammenhang mit dieser Arbeit soll eine akute Nierenschädigung unter dem Aspekt einer Mischvergiftung mit Phanquone als aetioligischem Agens zur Diskussion gestellt werden.

Die chronische Intoxikation ist v.a. durch eine neurologische Symptomatik gekennzeichnet, welche sich ebenfalls tierexperimentell und auch postmortal im Zusammenhang mit zentralen, peripheren und vegetativen pathologisch anatomischen Nervensystemveränderungen aufzeigen ließen.

Hier läßt sich jedoch Clioquinol nicht als absolutes aetiologisches Agens konstatieren. Vielmehr muß man dieses Pharmakon mit anderen auslösenden Faktoren als pathogenetisch aktiv sehen.

Zum Schluß sei darauf verwiesen, daß Clioquinol und Phanquone, die beiden Wirkstoffe von Mexaform S nur parenteral in hohen Dosen toxisch wirksam wind, während der beabsichtigte pharmakologische Wirkort auf den Gastrointestinaltrakt beschränkt sein sollte.

Die vollkommen unerwünschte Resportion von Mexaform S aus dem Gastrointestenaltrakt ist neben den o.g. Faktoren v.a. von einer pathologisch vorbelasteten intestinalen Kondition von einer physiologisch veränderten Darmflora abhängig.

Außerdem kann Mexaform S nach Überschreitung der Detoxikationsfähigkeit des Organismus, v.a. durch die Hauptkomponente Clioquinol in der freien unkonjugierten Form im Serum zu toxischer Wirkung gelangen.

Dies kann zum einen durch eine Überbelastung der gesunden Abbauorgane des Körpers oder zum anderen durch eine pathologische Beeinträchtigung von Leber und Niere eventuell auf toxischer Grundlage bedingt sein.

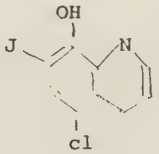
Pharmakologie und Toxikologie von Mexaform S :

Zusammensetzung:

2 Wirksubstanzen: a) 5-Chlor-7-Jod-8-Chinolinol = Clioquinol
b) 4,7-Phenantrolin-5,6-dion = Phanquone

ad a) 1.O. Name: 5-Chlor-7-Jod-8-Chinolinol
Kurzform: Clioquinol

1.1 Chemische Formel



C_9H_5ClJNO

1.2 sonstige Synonyma:
Chlorjodoquin, Clioquinol, Jodochlorhydroxyquin, Clioform, Chlorjodhydroxychinolin.

1.3 Hinweise:
Enthalten als Einzelbestandteil in:
Mexaform S R, Enterovioform R, Mexaform R, Barquninol R, Reasec plus R, Vioform R, Viozol R

2.0 Beschaffenheit:
Gelblich weißes Pulver, welches unter Lichteinwirkung dunkelt.

2.1 Löslichkeit:
- lipophil, kaum H_2O-löslich (108)
- löslich in kochendem Äthanol 1: 45
  und in Chloroform 1 : 130 (b)
- im Serum löslich, an Albumin gebunden
- Chelatbildung mit Fe(III)-Chlorid
  (Tamura et al. 1970; Igata, Hasebe und Tsuji 1970)
- gut löslich in leicht alkalischen Gallensäuren
  (pH = 9; 10 %ig) - 1 mg/l ml Gallensäuren

2.2 Schmelzpunkt:
Schmelzpunkt liegt bei ca. 170 ^{o} C,
die Zersetzungstemperatur liegt bei 170 ^{o} C (c)

2.3 Molekulargewicht:
305,5

3.0 Verwendung:
Styptikum (Anti-Diarrhoikum)
mit amoebizider, trichomonazider und antibakterieller Wirkung

3.1 Hersteller:
Ciba Geigy, GmbH, 7867 Wehr/Baden

3.2 Handelsformen:

- Dragees:	1 Dragee enthält:	200 mg Clioquinol
		20 mg Phanquone
- Mikrotabletten:	1 Mikrotablette enthält:	20 mg Clioquinol
		2 mg Phanquone
- Tropfen:	1 ml enthält:	80 mg Clioquinol
		8 mg Phanquone

4.0 Stoffwechselverhalten

4.1 Wirkungscharakter:

4.1.1 Resorption:

4.1.1.1 Applikation per os:

- Resorptionsort: - Duodenum
  - Ileum
  (Uno, Kitazawa und Jonoh, 1974) (T)+
- Resorptionsgeschwindigkeit: - schnell (Min.) (40) (M)
- Resorptionsausmaß: - ca. 20 - 50 % (63, 108, 115) (T,M)
- Resorptionsbeeinflussende Faktoren:
  - Gallensäuren in erhöhter intestinaler Konzentration führen zu stark erhöhter Resorption (Hanano et al., 1974 (T)

  - Carboxymethylzellulose in erhöhter intestinaler Konzentration führt zu vermehrter Resorption (Hamano et al. 1974) (T)

  - Dosiserhöhung von Clioquinol führt zur Abnahme der Resorptionsrate, aber Erhöhung des Resorptionsbetrages (115) (T)

  - Langzeitapplikation von Clioquniol führt zu keiner Resorptionsveränderung

---

+ Da sich in den einzelnen Spezies pharmakologische Unterschiede mehr quantitativ als qualitativ bemerkbar machen (114) beschränkt sich der Verfasser darauf, die aufgeführten Ergebnisse nur mit (T) = Tierexperimenteller Befund und (M) = Befund beim Menschen zu kennzeichnen.

4.1.1.2 Lokale Applikation

- Resorptionsort: Haut.

4.1.2 Verteilung:

4.1.2.1 allgemein:

- Bindung an Albumin und an die ß-Lipoproteinfraktion (Ogata et al., 1974) (T)
- Blut-Hirn-Schranken-Passage mit nur geringer Transfergeschwindigkeit (Ogata et al., 1974) (T)

4.1.2.2 Applikationsdauer:

kurzzeitig:
- Ganzkörperretention nur 10 % der applizierten peroralen Einzeldosis nach 3 Tagen (115) (T)
- keine Akkumulation (44) (M)

langzeitig:
- Akkumulation wegen Lipophilie von Clioquinol (61) (T)
- Dosisapplikation über Norm führt zu Erniedrigung der Ganzkörperrententionsrate, aber zur Erhöhung des Ganzkörperretentionsbetrags (115) (M)

4.1.3 Konzentration von Clioquinol in Organen, Geweben und Kompartimenten:

- PNS: sehr hohe Konzentration (115, (T))

- ZNS: hohe Konzentration
(v.a. Hinterwurzel) (129, (T))

Anmerkung:
ZNS-Konz. um Faktor 10 kleiner
PNS-Konz.
(Takahashi et al., 1970 (T))

- Retina: erhöhte Konzentration (115, (T))

- Leber: stark erhöhte Konzentration (115, (T))
(108, (M))

- Niere: erhöhte Konzentration (115, (T))
(108, (M))

- Schilddrüse: Konträre Meinungen:
- Keine Wirkung (63, (M))
(40, (M))
- Geringgradige Wirkung (68, (M); 90, (M);
102, (M);115, (T)
108, (T))
- Mäßige PBI-Erhöhung (120, (M))

- Serum: F > G > S (Tamura et al., 1, 1974) (M)
(63, (M))
F: freies, unkonj. Clioquinol
G: glucuronidiertes Clioquinol
S: sulfatiertes Clioquinol

4.1.4 Metabolismus:

Leber:

- Clioquinolglucuronat
  (Hauptkomponente)
  (63, (M))

- Clioquinolsulfat.
  (63, (M))

- Clioquinol-X
  (evtl. Dihydroxyverbindung,
  quantitativ gering)
  (63, (M))

- während der Blutzirkulation sind Clioquinolsulfat und das Clioquinolglucuronat über das freie Clioquinol teilweise in die jeweils andere Form verwandelbar
  (Hanano et al., 1973 (T))

4.1.5 Ausscheidung:

Allgemein:

- relativ schnell (115, (T))
- 20 % der appl. Einzeldosis innerhalb von 24 h ausgeschieden
  (Tamura et al., 1974 (T))

Urin:

- Clioquinolglucuronat (Hauptkom.: quantitativ
  (63, (M))
  ca. 5 - 35 % der appl. Dosis

- freies Clioquinol (kristallin)
  (Tamura et al., 1974 (M))

- Clioquinol-X (bei gesunden Individuen minimal)
  (63, (M))

- Clioquinolsulfat
  (63, (M))

Faeces: Konträre Untersuchungsergebnisse

1) nur geringe Mengen von Konjugaten und freien Clioquinol feststellbar
   (63, (M))

2) in größerer Menge Konjugate in der Galle und den Faeces registrierbar
   (108, (T))

- Hydrolyse der Konjugate durch die intestinale Flora
  (Tazune, Kitagaki und Sasaki, 1974)

- Enterohepatischer Kreislauf für freies Clioquinol
  (63, (M); 115, (T); 108 (T))

4.1.6 Wirkungsspektrum:

Unter optimalen Wirkungsbedingungen stellt sich ein nur auf den Intestinaltrakt beschränkter amoebizider (33), shigellazider (12, 33), trichomonazider und antibakterieller (35) Effekt ein. Die Wirksamkeit erstreckt sich hier nur auf die extrazellulären Organismen (Nakaya und Inukami, 1970)

4.1.7 Rezeptpflicht:

Seit 01.01.1977

4.1.8.0 Toxizität:

4.1.8.1 Therapeutische Dosis:

4.1.8.1.1 Erwachsene: 3 - 4 Dragees/die
(= 600 - 800 mg/Tg.)

4.1.8.1.2 Kinder: 1 - 2 Dragees/die
(≙ 200 - 400 mg/Tg.)

4.1.8.2 Maximaldosis:
1,2 g/die

4.1.8.3 Toxische Dosis:
Ab 1,2 g können akute Merkfähigkeitsstörungen und bleibende retrograde Amnesien auftreten, es fehlen aber lebensgefährliche Erscheinungen.

4.1.8.4 Letale Dosis:

Im Tierversuch sehr variabel (6 - 400 mg/kg/die).
In der Humanmedizin nicht bekannt.

5.0 u. 5.1 Symptome und Laborbefunde

5.0.1 Bei leichten und mittelschweren Vergiftungen:

Retrograde Amnesie, Verwirrtheitszustände und Merkfähigkeitsstörungen.
Nach einigen Tagen partielle Reversibilität möglich, nach einigen Wochen vollkommene Reversibilität möglich.

5.0.2 Bei schweren Vergiftungen:

Motorische Unruhe, Halluzinationen, räumliches und zeitliches Desorientiertsein,
reversibles Nierenversagen (Tubulusschädigung),
reversible Leberschädigung und Blutdruckanstieg.

5.1 Laborbefunde:

5.1.1 Blut:

Ausgeprägte Hyperkaliämie, Hypokaliämie, Hypochlorämie, stark erhöhte Harnstoffkonzentration, relative Azidose möglich, final evtl. Erythrozyten und Haemoglobinabnahme. Erhöhung der LDH um mehrfaches der Norm möglich.

5.1.2 Urin:

Oligurie bzw. Anurie temporär möglich.

5.1.3 Leber:

Reversible pathologische Veränderungen mit Anstieg der Transaminasen.

6.0 Nachweis:

Nachweis von Clioquinol:

a) Trennungsverhalten bei Aufschluß:

Clioquinol ist praktisch unlöslich in Wasser und Alkohol. Eine geringe Löslichkeit findet man nur mit kochendem Äthanol in einem Lösungsverhältnis von 1 : 45 bzw. 1 : 130 bei Verwendung von Chloroform vor (b)

2. Physikalische Nachweismöglichkeiten

Clioquinol weist einen Schmelzpunkt von 170 °C auf (b, c). Das UV-Absorptionsmaximum läßt sich mit 3 N und 0,1 N Salzsäure bei 267 (b) nm bzw. 264 nm demonstrieren. Weiterhin bieten 0,1 N NaOH und Äthanol UV-Absorptionsmaxima bei 266 und 347 nm resp. 256 und 324 nm (bc).

3. Chemische Nachweismöglichkeiten

Chemisch läßt sich Clioquinol mit den meisten Schwermetallen unter Bildung von gefärbten Niederschlägen nachweisen (b). Diese Niederschläge sind nach Reaktion mit Silbersalzen in verdünntem Ammoniak unlöslich. Als weiteren Nachweis läßt sich das Zustandekommen einer Grünfärbung bewerten, nachdem Clioquinol mit H_2O und $FeCL_3$-Lösung reagiert hat.
Elementaranalytisch bietet sich ferner der Nachweis der in Clioquinol enthaltenen Halogene an (a).
Als letztes sei hier noch jene Reaktion mit Natriumnitrit ($NaNO_2$) in verdünnter Salzsäure genannt, welche unter Zugabe von jodierten Subsubstanzen freies Jod hervorbringt, welches wiederum mit $CHCl_3$ extrahierbar ist (c).

Detektion bei Dünnschichtchromatographie

Dünnschichtchromatographisch ergibt Clioquinol, gelöst in Alkohol, mit Polyamid S als Sorbens einen R_f-Wert von 0,63 (c). Als eine weitere Nachweismethode sei auf die Arbeit von Korzun et al. (56) verwiesen, die den halbquantitativen Nachweis von Clioquinol mit Polyamid als Adsorbens erbringen kann. Mit dieser Methode ist auch der quantitative Einzelnachweis gegeben, wobei die Flächengröße dem Substanzbetrag direkt proportional ist.

Detektion bei Gaschromatographie

Mit Helium als Trägergas, einer Säulentemperatur von 230 °C und Veraport 30 als Träger läßt sich Clioquinol gaschromatisch (Trennflüssigkeit 3 % OV_1) nachweisen (98).

4. Quantitative Nachweisverfahren

Gravimetrisch bietet sich zum Nachweis Silikowolframat aus verdünnter Salzsäure und ein Quecksilbersalz an (78), wobei mit Äthylacetat als Lösungsmittel und 6 % Hg-Acetat, Essigsäure als Reagenz ausgefällt wird.

Titrimetrisch lassen sich acidimetrische und argentometrische Nachweisverfahren nennen. Bei ersteren verwendet man als Lösungsmittel Ac_2O bzw. Pyridin. Titriert wird mit 0,1 N $HClO_4$/ Essigsäure resp. 0,1 N TBAOH.
Der kristallviolette Komplex mit Ac_2O als Lösungsmittel läßt sich hiernach acidimetrisch auswerten (5).
Pyridin als Lösungsmittel ermöglicht die potentiometrische Bestimmung von Clioquinol.

Das zweite o.g. Nachweisverfahren ist bei allen halogenhaltigen Derivaten anwendbar, besitzt jedoch den Nachteil mit recht aufwendigen Konventionsmethoden arbeiten zu müssen (5, 39).

Kolorimetrisch bieten sich wiederum grundsätzlich zwei Aufschlüsselungsprinzipien.

Als erstes verwendet man Nickel (Ni^{2+}) und Clioqininol in einer Menge von 0,3 mg. Dies wird mit 5 ml Cyclohexan und 0,1 ml 0,25 % $NiAc_2 \cdot {}_4H_2O$/Äthanol in Verbindung gebracht und mißt hiernach die Extinktion bei 406 nm (36). Als

zweites verwendet man Kupfer (Cu^{2+}), welches mit 1 mg Clioquinol in 5 ml 3 N Salzsäure, 40 ml 1 N (NaOH) Natronlauge und 0,5 ml 0,1 % Kupfersulfat ($CuSo_4$) in Verbindung gebracht wird, hieraus 80 ml $CaCl_3$ extrahiert und bei 430 nm nachweist (127).

Zum anderen dient die Azokupplung dem kolorimetrischen Nachweis.

Eine Menge von 0,2 mg Jodochlor hydroxychinolin - in wenig H_2O suspendiert - verbindet man mit 1,7 ml 0,1 N Natronlauge, 6 ml $KCl/H_3BO_3/NaOH$-Puffer, welcher einen pH von 9 aufweisen muß. 1 ml Diazoreagenz (0,22 % $NaNO_2$)/0,158 % 2 = Amino-5-Nitrobenzolsulfonsäure/2 % HCl wird hinzugefügt. Nach 60 Minuten mißt man 25,0 ml des Reagenz bei 560 nm Extinktion (58). Als letztes sei noch auf den fluorimetr.-Nachweis verwiesen.

Clioquinol fluoresziert nativ in Schwefelsäure (H_2So_4) bei einer Anregungswellenlänge von 380 nm und bei einer Emissionswellenlänge von 500 nm.

7.0 Richtlinien zur Behandlung

7.1 Elementarhilfe:

Sedativa - Kataraktika (z.B. Diazepam), Seiten- und Bauchlage, evtl. Antikonvulsiva, Kreislaufüberwachung.

7.2 Entgiftung:

Magenspülung innerhalb der ersten 3 Stunden. Post ingestionem als carb.med., H_2O-Diurese, osmotische Diurese, forcierte Diurese Salurese, 5 - 20 mg Furosemid/h.
In schweren Fällen Hämodialyse bzw. Peritonealdialyse.

7.3 Antidote:
ATP-Nikotinsäure in Dosen 4 g/die per infusionem.

7.4 Transport:
Klinikbehandlung obligatorisch.

7.5 Assevierung:
Magenspülwasser, Venenblut, Urin

8.0 Besonders zu beachten:

8.1 Inkompatibilitäten

Bei Kombinationstherapie, Potenzierung der Wirkung bei gleichzeitiger Einnahme von z.B. Alkohol und/oder Analgetika.
Pathologische intestinale Konditionen bzw. das Ausmaß der pathologischen Veränderung verhalten sich etwa proportional zum Resorptionsbetrag und damit auch zur toxischen Wirkung.

8.2 Kontraindikationen:

Akute Alkohol-, Analgetikaintoxikation, hepatische Porphyr ie, schwere Nieren- und Leberfunktionsstörungen, Leberempfindlichkeit gegen jodhaltige Kontrastmittel, Thyreotoxikose, Hyperazidität des Gastrointestinaltraktes, schwere Herz- und Kreislaufinsuffizienz.

9.0 Literaturhinweise:

Kasuistik

Eigener Fall

ad b)

1.0.1. Name: 4,7 Phenanthrolin-5,6-Chinon

1.0.2 Kurzform: Phanquone

1.1. Chemische Formel:

$C_{12}H_6N_2O_2$

1.2. Sonstige Synonyma:

Phanquinon, Phanchinon, Phenanthrolinquon, C 11925

1.3 Hinweise:

Enthalten als Einzelbestandteil in
Entobex R , Mexaform S R

2.0 Beschaffenheit:

Oranges, kristallines Pulver

2.1 Löslichkeit:

- Mit Methoxamin löslich (22)
- Mit organischen Lösungsmitteln nicht löslich (22)
- Lösung in organischen Lösungsmitteln
  durch Erwärmen, dabei jedoch keine Wirkungseinbuße (121)
- Schwach H_2O-löslich (b)
- Schwer löslich in Äthonol und Chloroform (b)

2.2 Schmelzpunkt:
Der Schmelzpunkt liegt bei ca. 295 ^{o} C.

2.3 Molekulargewicht:
210,2.

3.0 Verwendung:
Styptikum mit amoebizider, trichomonazider (15) und bakteriostatischer (v.a. gegen grampositive Stäbchen und auch gegen Darmkokken und coliforme Bakterien) (89, 57) Wirkung.

3.1 Hersteller:
Ciba Geigy, GmbH, 867 Wehr/Baden.

3.2 Handelsformen:
Siehe unter Clioquinol als Kombinationspräparat in Mexaform S ^{R} .

4.0 Stoffwechselverhalten:

4.1 Wirkungscharakter

4.1.1 Resorption:

Phanquone wird intestinal resorbiert (22) und aktiv in Urin und Galle ausgeschieden (124, 57, b)

4.1.2 Verteilung:

Konzentrationsmaximum im Plasma nach 2 Std. post ingestionem (22).

4.1.3 Metabolismus:

Mindestens 50 % werden zu einem Metabolit M 1 (4,7 Phenantrolin-5,6-dion (22)) abgebaut, welcher die gleiche Wirksamkeit wie Phanquone aufweist (57).

4.1.4 Ausscheidung:

Renal ausgeschiedene Metaboliten verfärben sich dunkel (b). Nach Applikation von 50 bzw. 150 mg Einzeldosis werden ca. 12 % nach 24 h unverändert ausgeschieden (22). Das Exkretionsmaximum wird im Urin nach 3 Std. erreicht, in der Galle und im Stuhl nach ca. 6 h.

4.1.5 Wirkungsspektrum:

4.1.5.1 Intestinal wirksam gegen:
- Entamoeba histolytica
- Salmonella typhi
- shigella sonnei (57)

4.1.5.2 Ableitende Galle und Harnwege (diskutabel)
- antibakteriell
- amoebizid (57)

4.1.6 Rezeptpflicht:
in Kombination mit Mexaform S ® seit 01.01.1977.

4.1.7.0 Toxizität:

4.1.7.1 Therapeutische Dosis:
50 - 100 mg/kg KG/die (57, 3, 124)

4.1.7.2 Toxische Dosis
300 mg/kg KG/die

4.1.7.3 Letale Dosis:
LD_{50} - 3,0 g/kg KG/die bei oraler Applikation.

5.0.1 Symptome und klinische Befunde
und
5.0.2

5.0.1.1 Bei leichter und mittelschwerer Vergiftung
Mikroskopische Haematurien, generalisierte Petech ien, verlängerte Prothombinzeit, evtl. Arthralgien, Diplopie, Schwindel, Erbrechen, paradoxe Tachykardien und Diarrhoe (124)

5.0.1.2 Bei schweren Vergiftungen

Nierenschädigung (in Form von Tubulusdilatation und Tubulusepthelschädigung) mit Strangurien und makroskopischer Haematurie (70 (T).

5.0.2 Laborbefunde:

5.0.2.1 Blut: Gesteigerter-Rest-Stickstoff

5.0.2.2 Urin: Erythozyten,
Oligo- und Anurie.

Nachweis von Phanquone

- Trennungsverhalten bei Aufschluß

Phanquone ist praktisch in organischen Lösungsmitteln nicht extrahierbar (22), läßt sich jedoch mit Methoxyamin entsprechend einer Arbeit von Brechbühler und Degen in eine stabile extrahierbare Komponente verwandeln.

- Physikalische Nachweismethoden

Im UV-Spektrum ergeben sich für Phanquone in 0,1 N Schwefelsäure gelöst, 3 Extinktionsmaxima mit Werten von 265, 272 und 292 nm (c).

- Chemische Nachweismöglichkeiten

Detektion bei Gaschromatographie

1 - 3 ml Plasma oder Urin werden mit Methoxamin zur Reaktion gebracht, hierdurch wird Phanquone in 5,6 Dimethoxinkomponente verwandelt, welches eine stabile extrahierbare Komponente ist, die mit einer basenspezifischen Extraktion isoliert werden kann und sich gaschromatographisch darstellen läßt.

Detektion bei Dünnschichtchromatographie (117)

Papierchromatographisch liefert Phanquone unter Verwendung des Systems P 1 einen Rf-Wert von 0,37 (b). Die Lokalisierung ist mittels UV-Licht möglich und liefert eine gelbe Fluoreszenz.

Lokalisationsreagentien sind Jodplatinat-Spray. (Dies führt zu einer schwachen Reaktion) und Dragendorff-Spray (→ starke Reaktion)

Dünnschichtchromatographiisch läßt sich auf das System T verweisen, das mit einem azidifizierten Jodplatinat-Spray eine positive Reaktion bei dem R_f-Wert von 0,22 liefert.

Kolorimetrische Verfahren sind der Schweflige Säure-Aldehyd -Test und der Vitali-Test.

Kristallometrische Verfahren
Goldbromid und chlorige Säure in Lösung zeigen kristallometrisch feine Nadeln (Sensivität 1 : 400).
Stäbchen findet man bei einer Kalium-Quecksilber-Jod-Lösung (Sensivität auch hier 1 / 400) (b).

7.0. Richtlinien für Behandlung

7.1. Elementarhilfe:

Freihalten der Atemwege, falls nicht intubiert; Seiten- oder Bauchlage.

7.2. Entgiftung:

Magenspülung, Carbo medicinalis, forierte Diurese

7.3. Antidote:

keine bekannt.

7.4. Transport:

Klinikbehandlung obligatorisch, daneben 10.-Punkte-Regel.

7.5. Asservierung:

Magenspülwasser, Venenblut, Urin, Faeces.

8.0. Besonders zu beachten:

Verstärkung und Veränderung der Wirkung bei gleichzeitiger Einnahme von Alkohol, Analgetika oder zusätzlichen Styptika.

9.0. Literaturhinweise:

Kasuistik

Eigener Fall.

2. Tierexperimentelle Ergebnisse nach Applikation von Mexaform S

2.1 Akute Intoxikation - Überblick

a) Nach Applikation von Clioquinol

Im Vergiftungsregister von Braun und Dönhardt (a) ist noch zu lesen:
"keine Vergiftungen bzw. Nebenwirkungen von Clioquinol (Vioform ^{R}) bekannt. (Vioform ^{R} führt bei längerer Zufuhr selten einmal zu einer Struma.)
Die Verbindung ist für Tiere (Hunde) toxisch."

Unter den Besitzern von Haustieren behandelten v.a. Hundebesitzer aus eigener guter Erfahrung, auf Rat des Apothekers oder sogar des Veterinärmediziners, ihre Vierbeiner mit halogenierten Hydroxychinolinderivate gegen Durchfälle.

Eine Untersuchung an 100 Hunden, die aufgrund einer unkomplizierten Diarrhoe in der Vorgeschichte mit halogenierten Hydroxychinolinderivaten behandelt wurden, ergab eine Letalität (incl. euthanisierte Tiere) von ca. 30 %. (61)

In dieser Studie lag die durchschnittliche Applikationsdosis bei ca. 44 mg/kg KG/die.
(Zum Vergleich: Bisher Appl.dosis beim Menschen:
10 - 20 mg/kg KG/die.

Eine Dosisabhängigkeit der Intoxikation war nicht feststellbar. (61; 50)

So starb z.B. ein Hund schon bei der geringen Dosis von nur 6 mg/kg KG/die, während sich ein anderer Hund nach Applikation von 200 mg/kg KG/die wieder erholte.

Die maximale Applikationsdauer war in dieser 100-Fall-Studie drei Tage, hingegen wurde der Durchschnitt dieser diarrhoeal erkrankten Tiere nur einen einzigen Tag lang behandelt.

Nachdem auch andere Tiere (Katzen, Mäuse, Ratten, Affen und Meerschweinschen) ähnliche Symptome zeigten, ließ man die Hypothese, daß es sich bei Hunden um eine spezies-bedingte Reaktion handelt würde, fallen.

So stellten David, Phatak und Zener (21) nach Verabreichung 175 mg/kg KG/die an Guinea-Schweinen und von 400 mg/kg KG/die jungen Katzen die LD_{50} fest.

b) Nach Applikation von Phanquone

Untersuchungen von Ratten und Mäusen ergaben bei per os Einzeldosis in Höhe von 5 g bzw. 4 g die letale Dosis der betreffenden Individuen (57).

2.1 Akute Intoxikation - Vergiftungssymptomatik

Neurologisch und psychiatrisch:

Im Tierexperiment äußerten sich die Vergiftungssymptome v.a. zentralnervös.

Als neuropathogenes Agens wird das in Mexaform S enthaltene Clioquinol (Vioform ^{R}) verantwortlich gemacht. (61, 62, 80)

Bei Hund und Katze mit diarrhoealer Kondition standen epileptiforme Erscheinungen bei relativ geringen Dosen im Vordergrund, die eine 50 %ige Letalität aufwiesen.

Neben den schwerwiegenden epileptiformen Wirkungen von Clioquinol wurden bei Hund und Katze motorische Unruhe, starke Erregung, Manegebewegungen (61), Muskelzittern, Tonuserhöhung der Bauchmuskulatur und Rückenmuskulatur mit Opisthotonus bzw. Buckelbildung, vermehrte Salivation beobachtet.
Beim Hund zusätzlich wurde eine Somnolenz festgestellt (52).

Im Gegensatz zu dem o.g. vermerken Kewitz und Schulz (52) bei gesunden Hunden ohne diarrhoeale Vorbelastung keinen Todesfall.
In ihrem Experiment wurde insgesamt 14 Hunden 50 mg/kg KG über einen Zeitraum von 5 Stunden appliziert p.a., dabei zeigten auch nur 6 von 14 ZNS-Erscheinungen. Die Zeitdauer zwischen der Verabreichung und dem Auftreten der zentralnervösen Symptome betrug 4 - 8 Stunden, nach weiteren 8 - 40 h waren die Vergiftungserscheinungen wieder verschwunden (46, 52).

Interessant ist in diesem Zusammenhang eine klinische Demonstration von F. Müller:
Einer intestinal nicht vorbelasteten Hündin verabreichte man 3 Drg. Mexaform S entspr. ca. 75 mg/kg.

Epileptische Anfälle traten innerhalb von 24 Stunden auf und führten 4 Tage p. appl. ad exitum (70).

Die darauf anschließende Sektion ergab folgendes Bild im Bereich des Gehirns:

- Hyperämische Gefäße der Hirnhäute und cerebralen Substanz.
- Zahlreiche Diapedesisblutungen (bes. im Stammhirn).
- Stellenweise im Stammhirn lokalisierte Vakuolen.

2.2 Vergiftungssymptomatik nach längerer Applikationsdauer von Mexaform S bzw. dessen Wirkungskomponenten

Neurologisch und psychologisch

Neben der akuten Intoxikation, bei der die Applikationsdauer von einem Tag nicht überschritten wurde, liegen neuropathologische Befunde während eines 14-tägigen Verabreichungszeitraumes mit weißen Mäusen vor (80). Hierbei erhielten die Versuchstiere äußerst hohe Dosen (0,6 - 1 % des über 14 Tage gegebenen Futters enthielt Clioquinol Vioform ^{R} als Reinsubstanz).

Der Großteil der weißen Mäuse erkrankte unter dem Bild von epileptischen Anfällen und den sonstigen unter 2.1 genannten Symptomen, während einige Tiere keinerlei Symptome zeigten und auch die spätere Sektion keine histopathologischen Veränderungen aufwies (80).

Bei den erkrankten Mäusen traten frühestens 5 Stunden post applicationem abnorme Verhaltensweisen und Krämpfe auf. Die Krämpfe waren außerdem durch taktile und akustische Reize auslösbar (80).

Einzelne Mäuse zeigten zu Beginn der ZNS-Erscheinungen Hyperkinesien, ein weiterer Teil der Probanden ließ anfangs eine gesteigerte Aggressivität mit Beiß- und Raufsucht erkennen, die im Laufe von Stunden bis wenigen Tagen von einer Apathie abgelöst wurde (80). Die betreffenden Mäuse nahmen weder Futter noch Wasser an und wurden zusehends exsikkotisch.

In einer ähnlichen Untersuchung von Tateishi et al. stellen sich die Ergebnisse jedoch in ihrer Symptomatik anders dar (110).

Aus einem Untersuchungsgut von 27 Katzen, die mit 45 - 771 mg Clioquinol/kg KG/die per os behandelt wurden, starben ca. 50 % innerhalb von 30 Tagen unter dem Bild einer akuten Vergiftung mit Anorexie, Diarrhoe oder Obstipation, Erbrechen und mit herabgesetztem Allgemeinzustand (110). Ähnliche Ergebnisse ließen sich auch bei Hunden reproduzieren.

Auffallend ist bei diesen Untersuchungen von Tateishi et al. und Püschner et Fankhauser das unterschiedliche Sektionsergebnis.

So ergab die Nekropsie bei Tateishi et al. v.a. pathologische Veränderungen des Fasciculus gracilis, der peripheren Nerven und vereinzelt Schädigungen der Sehbahn, während Püschner et Fankhauser bei der Sektion eine Pathoklise des Ammonshorn mit starken Zellveränderungen in der Hippokampusregion und verquollene Zellen im Nucleus amygdalae feststellten.

Ähnlich stellt sich auch der Befund von Zeiler et al. (131) dar.

Katzen und Mäusen wurden per Magensonde 40 - 2 000 mg Clioquinol/kg KG/3. pro Woche verabreicht.

Bei Katzen waren bei einer Dosis von 40 mg/kg keine neurologischen Symptome erkennbar. Mit einer Dosiserhöhung auf 2 000 mg/kg KG stieg jedoch die Zahl der ZNS-Erkrankungen auf 6 von 15 Tieren.

Die neurologischen Symptome zeigten sich histologisch in Form einer Hippokampusläsion und waren bei Mäusen in ähnlicher Weise reproduzierbar.

Jedoch waren in der o.g. Untersuchung die Mäuse schon bei einer Dosis von 200 mg/kg KG/3. pro Woche neurologisch erkrankt (14 von 15 Mäusen).

Diesen Nachweisen einer Neurotoxicität von Clioquinol im Tierexperiment steht eine Untersuchung von Hess et al. (42) gegenüber, die bei Ratten und Katzen (Appl.dosis: bis zu 1 000 mg/kg KG/die über 90 Tage hinweg verabreicht) und bei Kaninchen (30 mg/kg KG/Tag über 88 Tage) keinerlei neurotoxische Wirkung und auch keine Optikusschädigung feststellten.

Urologisch

Als weiterer Manifestationsort pathologischer Veränderungen nach Mexaform S-Verabreichung in hohen bzw. gewichtsentsprechenden Dosen wird im Schrifttum die Niere und die ableitenden Harnwege genannt.

Sowohl Phenantrolin-chinon als auch Jodochlorohydroxychinolin werden als pathogene Agentien diskutiert.

- Phanquone (Entobex^{R}) besitzt beim Hund schon in relativ niedrigen Dosen eine toxische Wirkung auf die Blasenschleimhaut (132). Dieser toxische Effekt äußert sich in einer Blasenschleimhautschwellung (62) und kapillären Blutungen mit konsekutiver Hämaturie (118). Begleiterscheinungen der Hämaturien sind wiederum teilweise heftige Strangurien. Außerdem finden sich Blutkoagula im Harn (70).

  Das Auftreten der o.g. Symptome beträgt ca. 2-6 Tage nach relativ hohen Applikationsdosen.

  Nach weiteren 2-5 Tagen sind die urologischen Symptome wieder verschwunden, falls der Krankheitsverlauf nicht ad exitum führte (52).

  Kraldorfer et Neipp beobachten an Ratten und Mäusen an der Niere Schädigungen in Form von Tubulusveränderungen.

  Bei einer Tagesdosis von mehr als 300 mg Phanquone/kg KG, appliziert während 21 Tagen, ließ sich eine Tubulusdilatation und eine Tubulusepithelschädigung erkennen (57).

- Nach experimentellen Befunden bei weißen Mäusen, die 14 Tage lang Vioform^{R} (Clioquinol) zu ihrem Futter beigemengt bekamen, zeigten auch diese Tiere urologische Vergiftungserscheinungen (80). Tateishi et al. berichten in diesem Zusammenhang ebenfalls, daß 1 Hund aus einer Untersuchungsgruppe von 20 Tieren anurisch wurde (110).

  Püschner et Fankhauser konnten bei der Sektion v.a. an den Nierenpolen herdförmige Einlagerungen nachweisen, die als Pigmentablagerungen identifiziert wurden (80), weiterhin fand sich schwarzes, staubförmiges Pigment in den Tubulusepithelien und als dichte Zylinder in den Lumina der Tubuli und Sammelrohre akkumuliert (80).

Hepatologisch

Neben neurologischen und urologischen Intoxikationssymptomen wird nach Mexaform S-Gabe an Kleintiere von einer direkt schädigenden Wirkung auf die Leber berichtet (61; 132).

Eine einzelne orale Dosis in Höhe von 300 mg Clioquinol/kg KG wies bei jungen Katzen eine Leberschädigung auf, die im histologischen Erscheinungsbild dem einer Chloroformvergiftung entsprach (21).

Haematologisch

Kewitz et Schulz (52) stellten bei Hunden 3-4 Tage p.appl., induziert durch eine 5stündige Verabreichung von insgesamt 250 mg/kg KG, eine Zunahme der α_2- und v.a. auch der β_1-Plasmaproteine fest, die in positiver Korrelation zu dem Ausmaß der ZNS-Symptomatik stand.

Die erhöhte Plasmaproteinkonfiguration bildete sich nach weiteren 4-6 Wochen wieder zurück.

Dieser Studie von Kewitz et Schulz widerspricht jedoch eine Untersuchung von Schmid et al. (88). Hierbei wurde Ratten während einer Woche 100 mg/kg KG/die Clioquinol appliziert bzw. in einer Einzeldosis 1 000 mg Clioquinol/kg KG verabreicht und daraufhin keine Plasmakonzentrationszunahme oder -änderung diagnostiziert (88).

Außer von o.g. Wirkungen von Mexaform S bzw. Clioquinol wird von K. Ullrich (118) eine durch Phanquone (Entobex^{R}) hervorgerufene haemorrhagische Diathese diskutiert, die in Haematurien, haemorrhagischen Ergüssen in Brust- und Pleurahöhle, und Sugillationen im Bereich der Subcutis zum Ausdruck kommt.

Tamura et al., 1974, konnten eine beachtlich hohe Konzentration von freiem, unkonjugiertem Clioquinol im Serum von Hunden nachweisen. Die maximale Konzentration im Serum war nach 2 h p.appl. erreicht (appl. p.o.).

Außerdem wurde diesen Hunden täglich zunehmend eine größere Menge Clioquinol verabreicht. Ab etwa 100 mg/kg KG/Tag p.o. appl. ließen sich zentralnervöse Vergiftungssymptome nachweisen, die dann auch bei einer größeren Serumkonzentration an freiem Clioquinol als 20 ug/ml noch feststellbar waren (108).

Serologisch wurden auch Resistenzentwicklungen gegen Clioquinol nachgewiesen (Tamura et al., 1974). Hundebabies, deren Mütter kontinuierlich einer Clioquinoltherapie ausgesetzt wurden, hatten nach Gabe von gewichtentsprechenden Mengen über einen längeren Zeitraum eine

6fach niedrigere Serumkonzentration an unkonjugiertem Clioquinol wie ihre Mütter.

Thyreoidal

Da Clioquinol zu 41 % aus Jod besteht (33), liegt der Schluß nahe, daß durch Dejodination Auswirkungen auf die Schilddrüse möglich sind.

Tamura et al. stellten eine geringgradige Dejodination fest (108).

2.3 Chronische Intoxikationssymptomatik nach Applikation von Clioquinol

Neurologisch

Tateishi et al. (110) behandelten gesunde Hunde über ein halbes Jahr hinweg mit 60-144 mg Clioquinol/kg KG/die.

Ganz im Gegensatz zur Symptomauftrittsdauer post primam appl. bei der akuten Intoxikation ergab sich in der Untersuchung der japanischen Forscher ein Zeitraum von 7-28 Tagen (!) bis zum Einsetzen der nervalen Symptome.

Im einzelnen zeigten von den insgesamt 20 Tieren 3 Hunde auch nach dieser 6monatigen Applikationszeit keinerlei pathologische Erscheinungen (110).

5 Hunde gingen unter den Symptomen einer akuten Vergiftung mit epileptiformen Anfällen und sich stetig verschlechterndem Allgemeinzustand ein.

Die restlichen 12 Hunde zeigten chronische Vergiftungserscheinungen unter dem Bild von zunehmender Muskelschwäche, gesteigertem Sehnenreflex in den Hinterbeinen und Gehunfähigkeit.

Bei 3 Tieren ließ sich zusätzlich eine Verschlechterung (110) der Sehschärfe erkennen.

Diese Symptome fanden bei der Sektion ihr morphologisches Korrelat in einer systemischen und zugleich symmetrischen Degeneration des Fasciculus gracilis im Cervikalmark und Hinterwurzelganglion (110).

Ferner war eine positive Korrelation zwischen Degenerationsausmaß und Symptomdauer ersichtlich. Tateishi und Mitarb. stellten weiterhin fest, daß der systemische Prozeß seinen Ausgang im distalen Abschnitt des Goll´schen Strangs mit einer primären Schädigung des Axons und einer sekundären Myelinscheidenschädigung nahm.

Mit zunehmender Applikationsdauer wiesen auch die Hinterwurzelganglien und peripheren Nerven eine krankhafte Veränderung im Sinne von Fettgranulaansammlungen auf.

Die bereits erwähnte Sehstörung fand ein histologisches Korrelat in einer pathologischen Morphe, ähnlich der des Fasciculus gracilis.

Intestinal

Otsuka et al. stellten bei Meerschweinchen fest, daß Clioquinol eine direkte schädigende Wirkung auf die glatte Muskulatur des Dünndarms im Sinne eines relaxierenden Effektes besitzt.

Dieser tierexperimentelle Befund ist jedoch umstritten, da diese angeblich toxische Wirkung am exstirpierten Ileum entdeckt wurde (108).

3. Intoxikation beim Menschen nach Applikation von Mexaform S

3.1 Akute Intoxikation

Nach den tierexperimentellen Untersuchungen, die im Hinblick auf die Dosishöhe z.T. sehr hoch lagen, liegt nun die Frage nahe, inwieweit diese Ergebnisse auf den Menschen übertragbar sind. Im Schrifttum sind mehrere Fälle von akuter Intoxikation von Mexaform S, bzw. der Hauptkomponente Clioquinol erwähnt. In der Symptomatik stehen nach kurzzeitigen hohen Applikationsdosen amnestische Syndrome und Verwirrtheitszustände im Vordergrund.

Neurologisch und psychologische Symptomatik

Kaeser/Scollo/Lavizzari (48) berichten von einem 24jährigen Apotheker, der - den Anbgaben seiner Frau zufolge - auf einer Reise zur Behandlung seines Durchfalls 30 Tabletten Entero-Vioform^{R} (250 mg Clioquinol p. Tabl.) innerhalb von 24 Stunden schluckte. Diese Menge entspricht einer Gesamtdosis von 7,5 g oder ca. 100 mg p. kg KG/die.

24 Stunden nach der Tabletteneinnahme fühlte sich der junge Mann noch wohl, klagte über abnormen Durst, den er mit 2-3 l Wasser zu stillen suchte.

Nach weiteren 12 Stunden wirkte der 24jährige leicht verwirrt, sein Hotel erschien ihm fremd und war aufgrund seiner spontan zunehmenden Vergeßlichkeit unfähig Gespräche zu führen.

38 Std. p.Appl. traten Sehstörungen, Kopfschmerzen und Schwindel auf. Der Patient wurde zusehends präkomatös und zeigte kurze Erregungszustände.

Ein herbeigeholter Arzt stellte einen RR von 180/100 mm Hg, motorische Unruhe und Halluzinationen fest. Nach iatrogener Applikation von Lasix^{R} und einem Beruhigungsmittel hellte sich nach weiteren 10 Stunden allmählich das Bewußtsein auf, außerdem sank der Blutdruck wieder auf 125/80. Seitdem persistierte eine retrograde Amnesie für 4-5 Tage vor dem akuten Ereignis.

Eine 4 Tage p.Appl. und ein weiterer 14 Tage später durchgeführter, neurologischer Status blieb ohne Befund.

Bei der ersten neurologischen Untersuchung wurde jedoch ein path. EEG beobachtet. Hierbei stellte man mäßig ausgeprägte Zeichen einer Funktionsstörung der Temporalgebiete und des vorderen Hirnstammes fest.

Bei einer Nachkontrolle zeigte das EEG keinerlei Funktionsstörungen mehr. Wie aus der Anamnese des Patienten hervorgeht, hatte dieser niemals zuvor an einer neurologischen Erkrankung gelitten und war stets leistungsfähig.

Ein ähnlicher Vergiftungsfall wird von Knut Kjaersgaard (53) genannt.

Eine 21jährige Frau hatte insgesamt 4 g Clioquinol (Entero-Vioform^{R}) innerhalb von 14 Stunden eingenommen, um einen gastroenteritischen Anfall zu behandeln.

9 Stunden p.Appl. war die 21jährige desorientiert, erkannte ihre Familienangehörigen nicht mehr und klagte über deja-vu-Sensationen.

Nach der Einweisung in ein Krankenhaus stellte man dort eine retrograde Amnesie in dem Zeitraum von 2-3 Wochen fest. Außerdem hatte die Patientin partielle Gedächtnisausfälle für mehr als 3 Monate vor dem Ereignis.

Der neurologische Status und ein 7 Tage später erstelltes EEG lieferten keinen pathologischen Befund.

14 Tage nach dem akuten Ereignis ließ sich eine leichte Reversibilität der Amnesie feststellen.

So lag nur noch eine totale anterograde Amnesie für 3 Tag p.Intox. und eine subtotale, retrograde Amnesie für eine Woche ante Intox. vor. Der Kausalzusammenhang zwischen dem Medikament und dem cerebralen Syndrom gilt als sicher zumal die Patientin keine anderen Arzneimittel vorher eingenommen hatte.

Ebenfalls akute Vergiftungssymptomatiken zeigen 2 Fälle von Kaeser und Wuethrich (49).

Fall 1: Eine 56jährige Frau hatte während 24 Stunden insgesamt 3 g Entero-Vioform^{R}zu sich genommen. Daraufhin stellten sich Verwirrtheitszustände mit retrograder Amnesie und Merkfähigkeitsstörungen ein.

Fall 2: Eine 22jährige Frau hatte 3 x 2 Tabletten Mexaform in 24 Stunden eingenommen. Es kam zu akuten Merkfähigkeitsstörungen und einer bleibenden partiellen, retrograden Amnesie.

Eigener Fallbericht

Am 5. September 1976 wurde ein 21jähriger Elektroinstallateur (1601/76) unter dem klinischen Bild einer akuten Mischvergiftung in die toxikologische Abteilung, Klinikum rechts der Isar, eingewiesen. Die Aufnahme erfolgte, nach dem der Patient bei seinem zweiten Suizidversuch

20 Tabletten Mexaform S^{R} (= 5 g Clioquinol und 400 mg Phanquone) und 30 Tabletten Dolo-Attritin^{R} (= 9 g Phenylbutazon, 12 g Aminsulfon, 600 g Aneurinchlorid-Hydrochlorid, 600 ug Zyanocobalamin, 900 mg Diphenhydramin)
und 10 Tabletten Immunozillin (= 5 Mio I.E.-Phenoxymethylpenicillin-Kalium, 1 g Ascorbinsäure) eingenommen hatte.

Aus der Vorgeschichte ist ein Suizidversuch im Jahre 1975 bekannt. Hier lag eine Mischintoxikation mit Alkohol und Bellergal^{R} (30 Tabletten) vor (Sicherheitsgrad 6 nach v. Clarmann). Die Behandlung erfolgte ebenfalls auf der toxikologischen Abteilung, Zweite Medizinische Klinik, Klinikum rechts der Isar, MÜnchen. Nach 5tägiger Behandlung konnte der Patient entlassen werden.

Was nun den Suizidversucht vom 5. September 1976 angelangt, so konnte auf die Zahl der eingenommenen Tabletten vor allem dadurch geschlossen werden, da zum einen der Patient dem Verfasser gegen-

über bei einer Nachuntersuchung am 13.6.1977 angab, alle während seiner hausärztlichen Behandlung unverbrauchten Medikamente in suizidaler Absicht eingenommen hätte, zum anderen wurden die dementsprechenden Arzneimittelpackungen beim Auffinden des Patienten von den Sanitätern des Roten Kreuzes vorgefunden. Die Tabletteneinnahme fand etwa 1/2 Stunde vor dem Auffinden statt (zu diesem Zeitpunkt von der Mutter zuletzt gesehen). Auf Befragen des Hausarztes nach der verordneten Packungsgröße für Mexaform S konnte sich dieser nicht sicher erinnern und fand auch in seinen Unterlagen hierfür keinen besonderen Hinweis. Die daraufhin folgende Befragung der Krankenkasse des Patienten ergab die Auskunft, daß diesem zum damaligen Zeitpunkt eine 50 Tabletten-Packung verordnet wurde.

Nach Auskunft des Patienten nahm dieser die ihm verordneten Therapeutika sehr unregelmäßig ein, was ihm dann auch bei seinem zweiten Suizidversucht entgegenkam.

Diese eigenartige Form einer Arzneimittelvergiftung erklärt sich aus der vorhergehenden medizinischen Behandlung. Der Patient erhielt von seinem Hausarzt in den letzten 3 Monaten vor seiner Krankenhauseinlieferung wegen eines Schulter-Arm-Syndroms Dolo-Attritin^{R}. Außerdem wurde der junge Mann wegen einer unspezifischen Diarrhoe über ca. 5 Wochen (Ende Juli bis zum Zeitpunkt seines Suizidversuches im September 1976) mit Mexaform S und Immunocillin^{R} behandelt. Bei der Aufnahme wies der unruhige, verschwiegene, aber ansprechbare Patient, der massivste Abwehr zeigte, multiple oberflächige Schürfwunden und Schnitte an Schläge, Hals, Unterbauch, Schienbein und Großzehe auf.

Außerdem waren die Handgelenke des Patienten verletzt. Eine Erklärung hierfür bieten die psychischen Veränderungen des Patienten nach der Tabletteneinnahme. Der Patient wurde auf dem Boden liegend, mit starrem Blick und röchelnd im Badezimmer von seiner Mutter vorgefunden. Geraume Zeit später begann der Suizidale für sein Mutter aus unverständlichen Gründen zu toben.

Daraufhin wurde er von den Mitbewohnern des Hauses gewaltsam festgehalten. Beim Eintreffen des Rettungsdienstes knieten mehrere (3 Personen) auf dem am Boden liegenden Patienten. Da auch den mittlerweile herbeigerufenen Sanitätern der Abtransport des jungen tobenden, ständig schreienden Mannes zur Klinik nicht möglich war, war der Patient erst nach Hinzurufen von zwei Polizeibeamten transportfähig. Dem von seinen Verwandten und Bekannten als ruhig und introvertiert beschriebenen Patient mußten die Polizisten Handschellen anlegen, da vorher verwendete Gurte zerrissen wurden. Danach wurde der Patient auf die Toxikologische Abteilung, Zweite Medizinische Klinik, Klinikum rechts der Isar, gebracht, wo man eine Arzneimittelintoxikation und einen Horrortrip als vorläufige Diagnose feststellte. Was nun die oberflächigen Verletzungen des Patienten anbelangt, so soll der Patient während seiner Hyperkinesien auch in der Badewanne ausgerutscht sein. Außerdem wurde vom Vater des Patienten einem Arzt der Toxikologischen Abteilung gegenüber bestätigt, daß die Polizei dem Tobenden gegenüber unverhältnismäßig tätlich wurde. Eine eingehende Vernehmung der Polizisten führte zu einem negativen Ergebnis.

Nachweis:

Ein 3 Stunden nach der Einlieferung entnommenes Harnasservat erbrachte den Nachweis von Diphenhydramin (Stas otto). Außerdem wurden 2 verschiedene Metaboliten von Diphenhydramin sowie eine Pyrazolon-Kurve nachgewiesen.

Somit konnte eine Vergiftung mit Dolo-Attritin^{R} mit Sicherheitsgrad 6 nach von Clarmann festgestellt werden.

Weitere Nachweisuntersuchungen aus Parazetamol und metallische Gifte erwiesen sich als negativ. Auch ein sofort nach Einlieferung durchgeführter Alkoholtest erweis sich als negativ. Der Nachweis von Clioquinol und Phanquone ist aufgrund dieser äußerst [illegible] Vergiftungsform nicht Bestandteil der Laborroutine-

untersuchungen. In diesem Zusammenhang sei auf das Kapitel Nachweis verwiesen. Auch eine vom 8.9. angefertigte Toraxaufnahme ließ keine vermehrte Opazität im Bereich des Magens erkennen, welche sich bei Mexaform S^{R} hypothetisch nach oraler Aufnahme aufgrund des hohen Halogengehalts im Gastrointestinaltrakt postulieren ließe.

Ferner wurde Harn vom 13.9. bis 19.9. einmonatig asserviert.

Da der Patient auch auf Station kaum zu sedieren war, verzichtete man auf eine Magenspülung bzw. eine Apomorphingabe und behandelte den Patienten symptomatisch, applizierte 1750 ml 50 %ige Glucose und essentielle Aminosäuren. Im Laufe des Tages bildete sich die abnorme Aggressivität zurück. Der Patient klagte mehrmals über Rückenschmerzen, die bis zur weiteren Abklärung mit Buscopan^{R} (Novalgin) therapiert wurden.

An den darauffolgenden Tagen wirkte der Patient verlangsamt und schwerfällig, klagte weiterhin über Rückschmerzen, die nach seinen Angaben bis in den Toraxbereich ausstrahlten.

Am Dienstag, dem 9.9.1976 wurde der Patient wieder unruhiger, dies nahm dann soweit zu, daß der Patient mit allen nur erreichbaren Gegenständen um sich warf, wobei er sich eine Wunde über dem linken Auge zuzog.

Mehrmalige Verabreichung von Doxepin^{R} erwies sich in der Behandlung des von der Psychiatrie diagnostizierten organischen Psychosyndroms als erfolgreich. Auffällig am Patienten war an diesem Tag, daß dieser zunehmend weniger Flüssigkeit zu sich nahm und sich häufig erbrechen mußte. Im Laufe des darauffolgenden Tages, also 6 Tage nach der Aufnahme, schied der Patient während des ganzen Tages nur noch ca. 500 ml intensiv gelben Urin aus. Der Blutdruck war auf 170/120 mm Hg (= 22,6/16,3 kPa) angestiegen.

Da die Harnausscheidung trotz der Gabe von 2 x 2 Ampullen Furosemid und 100 ml Mannitlösung während der nächsten 24 Stunden nur noch 40 ml betrug, entschied man sich aus diesen und anderen zusätzlichen Indizien, auf welche der Verfasser unten noch näher eingehen wird, eine haemodialytische Behandlung durchzuführen.

Nach etwa 8 Tagen konsekutiver Haemodialyse nahm die Harnausscheidung wieder zu, so daß sich nach einer weiteren Woche das vorher aufgetretene Nierenversagen als reversibel erwies. Bis zur Entlassung des Patienten (der Krankenhausaufenthalt betrug fast 2 Monate) klagte dieser fortwährend über Rückenschmerzen (s.u.).

Symptomatik im einzelnen:

Das Verhalten des Patienten kurz nach der Tabletteneinnahme am 5. September 1976 war durch eine derartige Aggressivität gekennzeichnet, daß sich die Familienangehörigen bis zum Abtransport in die Klinik zu 3 Personen auf den Tobenden legen mußten, um ihn zu bändigen. Nach der Gabe von 10 mg Valium i.m. gleich bei der Aufnahme, wirkte der Patient verängstigt, unruhig und nahm eine Abwehrhaltung an, indem er mit dem behandelnden Arzt nicht sprach. Während der nächsten 2 Tage erschien der Patient sehr depressiv und schlief meist.

Ein am 8.9. erstelltes, erstes EEG wieß leichte bis mittelgradige Allgemeinveränderungen auf, jedoch war eine für ein Anfallsleiden typische Wellenform nicht feststellbar (Dr. Weingartner).

Die psychiatrische Exploration, welche noch am gleichen durchgeführt wurde, konstatitierte dem jungen Mann eine weitgehende Amnesie für den Suizidvorgang, eine Verlangsamung, eine zeitlich nur bedingte Orientierung und erhebliche Konzentrationsunfähigkeit.

Die psychiatrische Differentialdiagnose ließ an ein organisches Psychosyndrom, ein Durchgangssyndrom, ein Entzugsdelier und ein Schädel-Hirn-Trauma denken.

Ein Entzugsdelir wurde bei einer weiteren Untersuchung am darauffolgenden Tag, dem 9.9.1976, mit großer Wahrscheinlichkeit jedoch ausgeschlossen.

Ein Schädel-Hirn-Trauma ließ sich dadurch nicht diagnostizieren, da eine Röntgenaufnahme des Schädels am Tag der Aufnahme sowie äußerliche Schädelverletzungen keinen pathologischen Befund ergab.

Mehrmalig durchgeführte neurologische Untersuchungen zeigten ebenfalls keine krankhaften Veränderungen, die auf ein Schädel-Hirn-Trauma schließen ließen.

Bei einer weiteren psychiatrischen Untersuchung am darauffolgenden Tag war der Patient zeitlich und räumlich nicht orientiert und konfabulierte. Jedoch war kein Anhalt für Halluzinationen gegeben. Wiederum zwei Tage später griff der Patient eine Schwester tätlich an (11.9.1976). Der verwirrte und aggressive Patient mußte daraufhin angebunden werden.

Am 21.9.1976 wurde ein zweites EEG abgeleitet. Der Befud ergab einen EEG-Normbereich ohne Herdzeichen, ohne Zeichen für eine gesteigerte Anfallsbereitschaft. Im weiteren Krankheitsverlauf blieb der Patient unauffällig.

Bei der Nachuntersuchung vom 18.6.1977 gab der Patient dem Verfasser gegenüber an, daß er für ca. 1 Monat vor dem suizidalen Ereignis kein Erinnerungsvermögen besäße, während er sich - trotz eines Zeitzwischenraumes von mehr als einem Jahr - an vorherige Geschehnisse noch erinnern könnte.

Renale Symptomatik

Sofort nach der stationären Aufnahme wurden folgende labordiagnostischen Serumdaten hinsichtlich einer fraglichen renalen

pathologischen Beteiligung im Sinne einer Myolyse, einer eventuellen Crush-Niere und toxisch veränderten Nieren erstellt.

Alle Werte (Harnstoff = 18 mg/100 ml = 3,2 mMol/l, Kalium = 3,7 mMol/l, Natrium = 152 mMol/l, Chlor = 96 mMol/l, Myoglobin negativ, Gesamtprotein = 8,4 g) lagen im Normbereich, nur der Kreatininwert war um das mehr als das 2fache des obersten Grenzwertes angestiegen. Die Untersuchung des Harns ergab für Protein und Glucose schwach postive Werte. Außerdem hatte der Patient ca. 100 ml erbrochen.

Zwei Tage nach Klinikeinweisung wurden im Urin des Patienten massenhaft Erythrozyten festgestellt.

Als Ursache war hier vor allem aufgrund der Tatsache, daß der Patient am Aufnahmetag äußerst aggressiv war und eine Abwehrhaltung einnahm, eine Blasenkatheterisierung mit gewissen traumatischen Folgen unvermeidlich und eine konsekutive traumatische Haematurie wahrscheinlich.

Die Hypokalimäie im unteren Normbereich behandelte man mit Kalium-Diuriles^{R} (3 x 1 Tabl. KCl 750 my (= mval K^{+}). Weitere 2 Tage später erbrach der Patient ca. 400 ml und schied während des ganzen Tages nur noch 40 ml (trotz Applikation von 40 ml Furosemid + 100 ml Mannitlösung) intensiv gelben Urin aus, obwohl der Patient ein Flüssigkeitsvolumen von 3 750 ml per infusionem zugeführt bekommen hatte. und zusätzlich 1 550 ml getrunken hatte.

Dies resultierte in einer positiven Flüssigkeitsbilanz von 5 260 ml. Der Blutdruck war auf 150/100 mmHG (20/13,2 kPa) gestiegen.

Die Serumwerte ergaben eine ausgeprägte Hyperkaliämie (K^+ : 7.7 mral) und hierzu korrelierender St-Hebung im EKG, eine stark erhöhte Harnstoffkonzentration von 170 mg/ml, eine ebenso stark erhöhte Kreatininkonzentration von 16,2 mg %, eine leichte Hypochlorämie (LL = 86 mral/l) und einen Natriumwert im unteren Normbereich.

Ferner ließ sich bei der Untersuchung der Blutgase eine kompensierte metabolische Azidose erkennen. Der Kohlendioyidpartialdruck war auf 26 mm Hg und das Plasmabikarbonat auf 17 mm Hg abgesunken. Das Basendefizit betrug 4,8 (pH = 7,41; pO_2 = 80 mm HG CO_2 (total) = 100 mm Hg.

Im Urin konnte man eine Glucosurie (++) Proteinurie (+++) und Haematurie (++) diagnostizieren.

Die Flüssigkeitsbilanz betrug für diesen Tag + 5 260 ml.

Die Anurie wurde am darauffolgenden Tag mit einer Hämodialyse therapeutisch angegangen.

Dem Patienten wurde umgehend ein Scribner-Shunt gelegt (linkes Bein) und eine dreistündige Dialyse durchgeführt.
Als Pumpsystem verwendete man eine Travenolpumpe, die man bei 3 000 Umdrehungen fuhr. Die Flowrate betrug 20 - 40 ml/min. Als Dialysator verwendete man das Modell Cordis-Modell 5. Als Konzentrat wurde BEA unter Zusatz von 1,5 mVal Kalium.

Der Patient tolerierte die Ultrafiltration gut. Die kompensierte metabolische Acidose war beseitigt (pH = 7,49, PCO_2 = 34 mm Hg, HCO_3 = 27 mm Hg, Co_2 (total) = 28 mm Hg).

In den darauffolgenden Tagen dialysierte man den Patienten insgesamt neunmal.

Die Harnstoffkonzentration hatte sich nach dieser Dialyseperiode wieder auf einen Wert von ca. 20 mg/100 ml eingependelt (s. Abbildung).

Am Tag der Entlassung, ca. 2 Monate nach der Aufnahme hielt sich die Harnstoffkonzentration weiterhin unverändert im Normbereich.

Das Serumkreatinin, welches kurz vor Dialysebeginn mit 16,2 mg/ 100 ml seinen Maximalwert erreicht hatte, sank graduell wieder auf den Normbereich ab. Es erreichte diesen 28 Tagen nach Krankenhauseinlieferung des Patienten (s. Abbildung).

Was die Flüssigkeitsbilanz des Patienten anbelangt, so wies diese während der ersten 10 Dialysetage ausschließlich positive Werte entsprechend der annurischen Ausscheidung des Patienten (vgl. Abbildung Ausscheidung und Bilanz) auf.

Im weiteren Verlauf entwickelte sich eine frühdiuretische Ausscheidungsphase (Dauer 9 Tage), wobei hierzu entsprechend die Flüssigkeitsbilanz in den negativen Bereich schwankte. Während der darauffolgenden 14 Tage hatte sich die Flüssigkeitsbilanz und die Ausscheidung normalisiert. Eine vor Dialysebeginn am 10.9.76 durchgeführte Harnuntersuchung zeigte eine verminderte renale Glucosetoleranz, Protein ließ sich stark positiv nachweisen, ebenso eine mikroskopische Haematurie. In den nächsten 4 Tagen bildete sich diese Glucosurie (Maximum: 150 mg/100 ml am 2 Tag der Dialyse) in den Normbereich zurück. Eiweiß ließ sich bis zum 23.9.76 im Urin, also 18 Tage nach der stationären Aufnahme noch stark positiv feststellen. Hiernach war ein positiver Befund nicht mehr gegeben.

In der ersten Behandlungswoche war der Blutdruck des Patienten innerhalb normaler Grenzen, auch gab es in der Anamnese keine Anzeichen eines bestehenden Hypertonus. Auch war der Patient dem Hausarzt nicht als Hypertoniker bekannt.

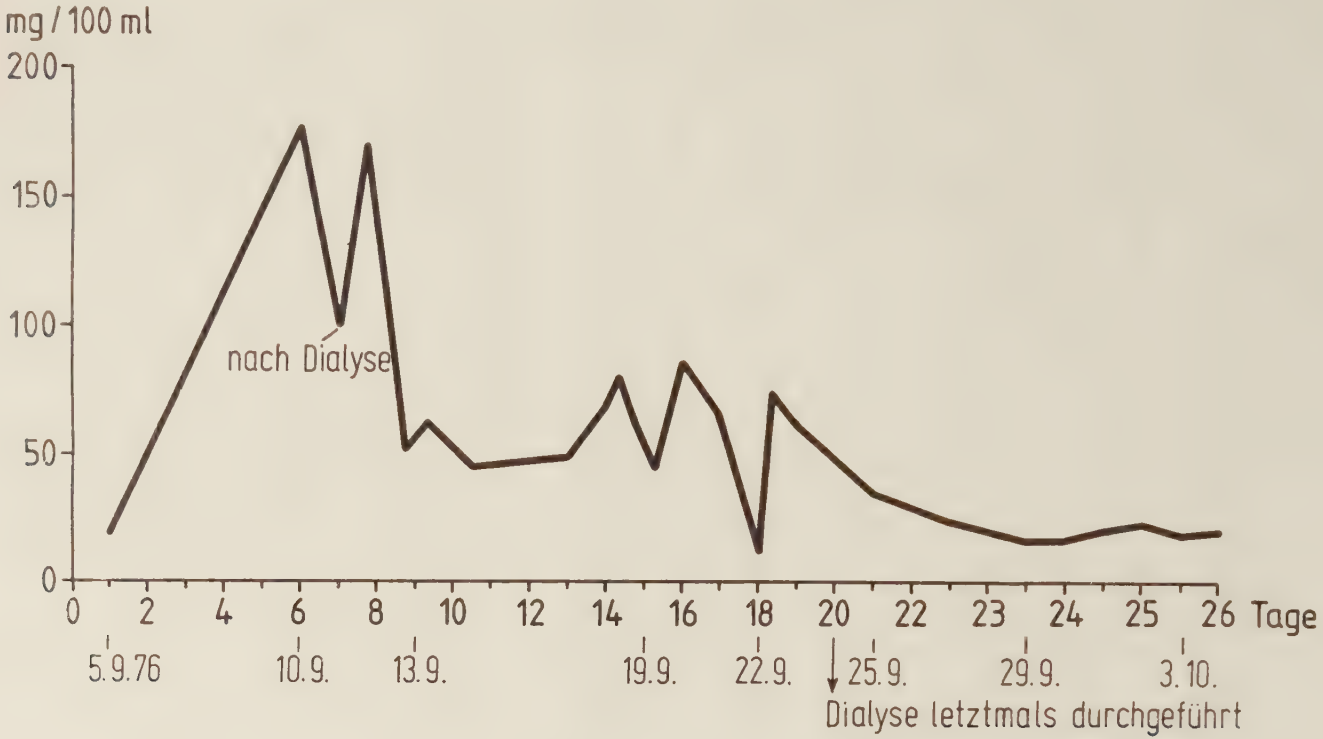


Abb. 1 *Zeitlicher Verlauf der Serumharnstoffkonzentration*

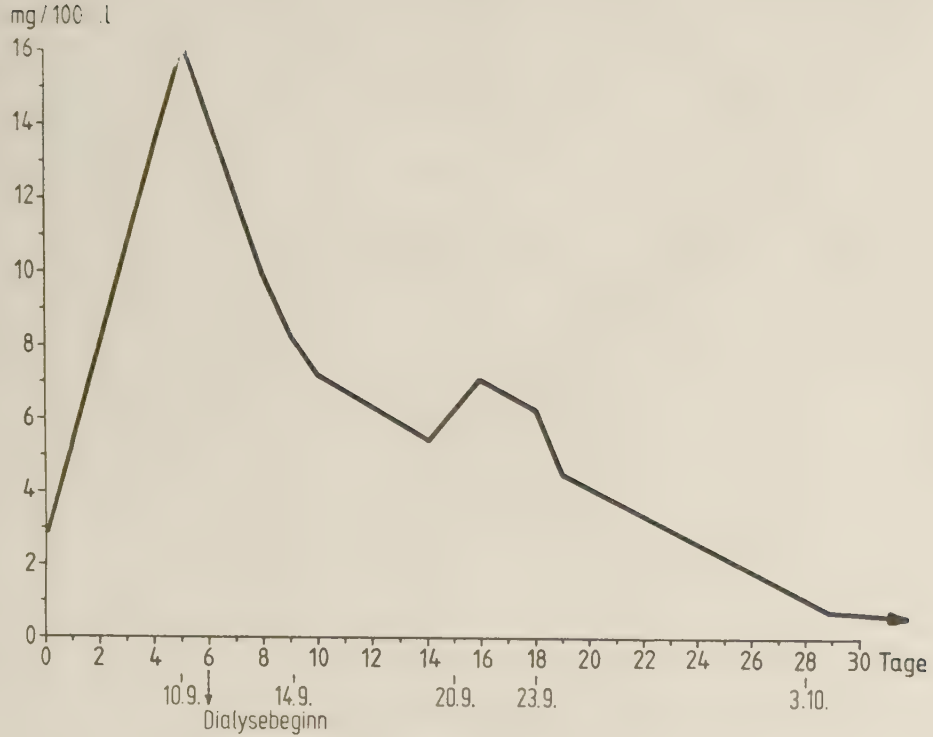


Abb 2 *Zeitlicher Verlauf der Serum-Kreatin-Konzentration*

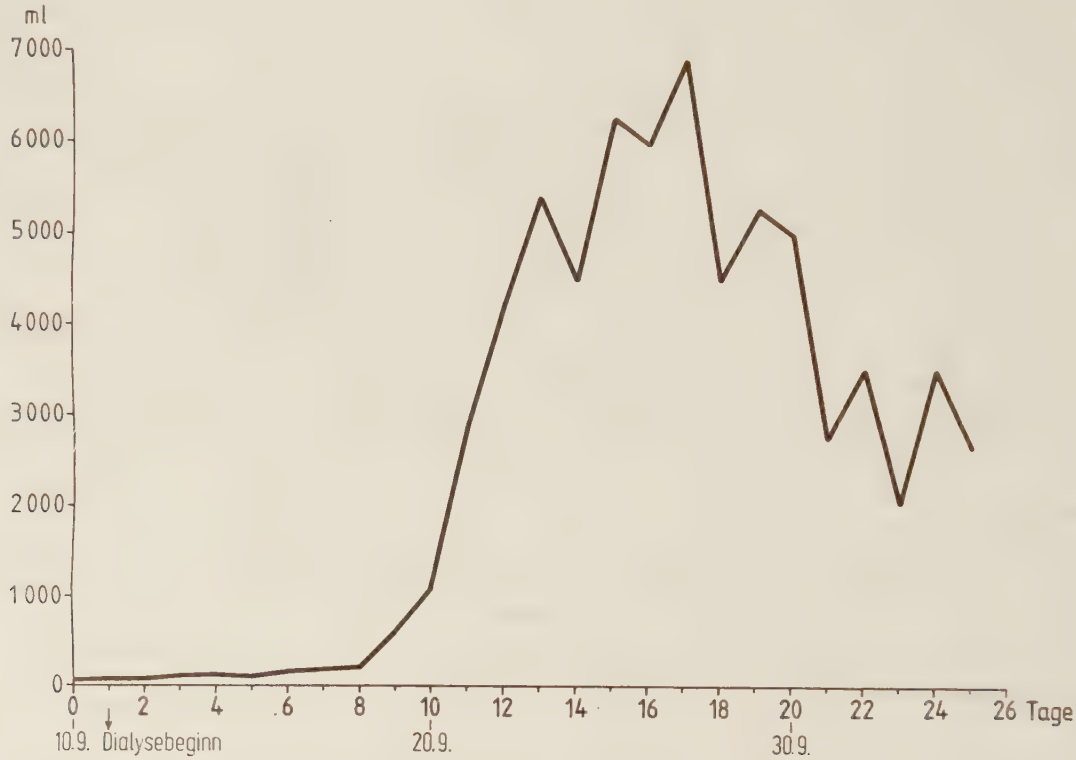


Abb. 3 *Zeitlicher Verlauf der Flüssigkeitsausscheidung im Urin*

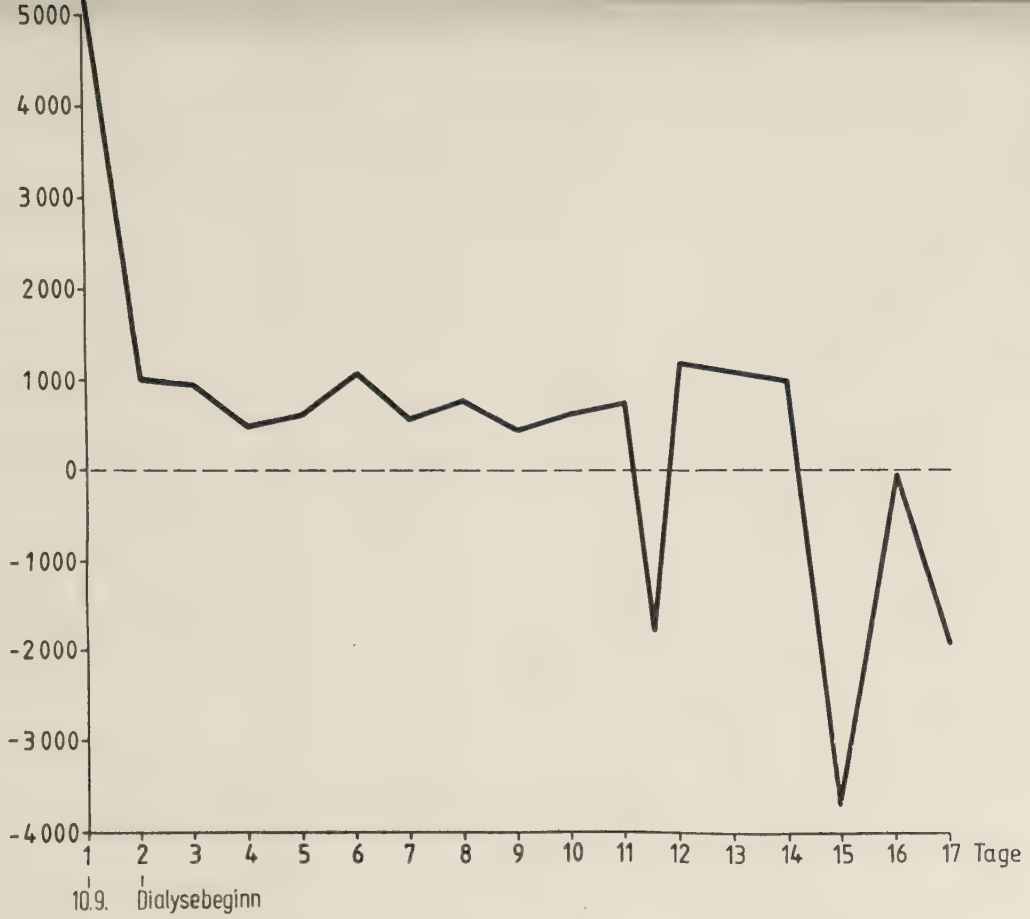


Abb. 4 *Zeitlicher Verlauf der Flüssigkeitsbilanz*

Ein Tag vor Dialyse stieg der RR auf 150/100 ml Hg. In der ersten Dialysewoche lag der Blutdruck bei Werten von 160/100 mm Hg höher. Therapeutisch ging man diesem temporären Hypertonus mit einer halben Ampulle Catapressan^{R} (= 0,75 mg Clonidin-HCl) an.
Im Verlauf der folgenden 2 Wochen normalisierte sich der Blutdruck jedoch wieder auf Werte um 120/90 ml Hg. Eine weitere Nierenfunktionsuntersuchung am 27.9.1976 ließ keine pathologischen Veränderungen mehr erkennen (s. Abbildung Blutdruck).

Hepatologische Symptomatik

Die Leber des Patienten war bei der Aufnahme palpatorisch unauffällig, die Transaminasen waren um das etwa zweifache des oberen Normgrenzwertes erhöht.

Zwei Tage später hatten diese beiden Serumenzyme das Aktivitätsmaximum während des Klinikaufenthalts des Patienten mit Werten von 444 IU/l GOT (AST) und von 151 IU/l GPT (ALT) erreicht (De Ritis, Quotient 1) (s. Abbildung)

Die alkalische Phosphartase (127 IU/l) war am Aufnahmetag leicht erhöht. Erreichte jedoch während der nächsten 4 Tage wieder den Normbereich.

Bei der γ -Glutamyltranspeptidase (γ-GT ließ sich während des gesamten Krankenhausaufenthalts des Patienten kein pathologischer Wert nachweisen.

Haematologische und myologische Symptomatik

Besonders auffällig war das Aktivitätsmaximum und der Aktivitätsverlauf der Laktatdehydrogenase (LDH) (s. hierzu Abbildung).
Eine kurz nach der Klinikeinweisung erstellte Aktivitätsbestimmung ergab den hohen Wert von 738 IU/l (= mehr als 2fache Erhöhung der Norm).

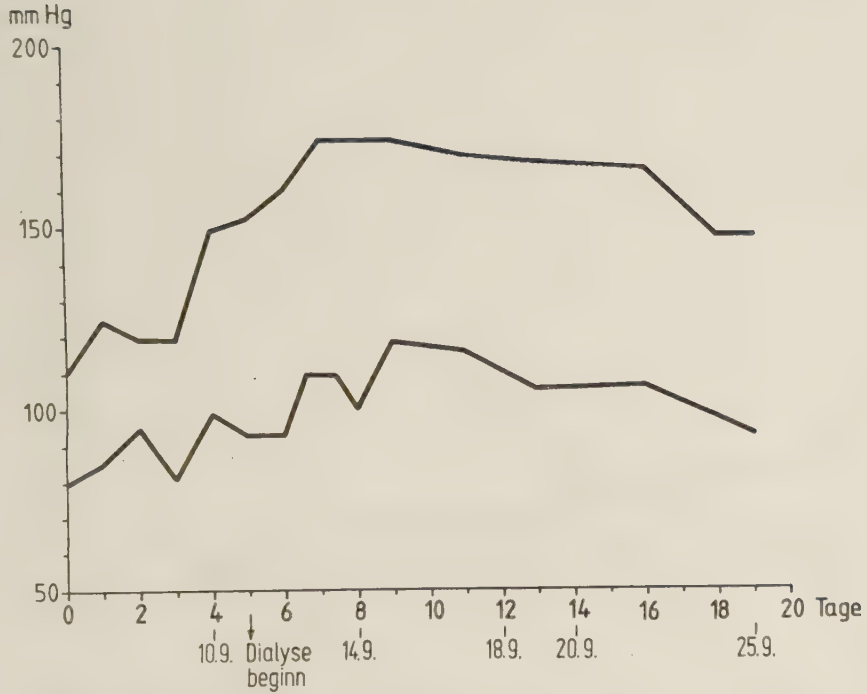


Abb. 5 *Zeitlicher Verlauf des systolischen und diastolischen Blutdrucks*

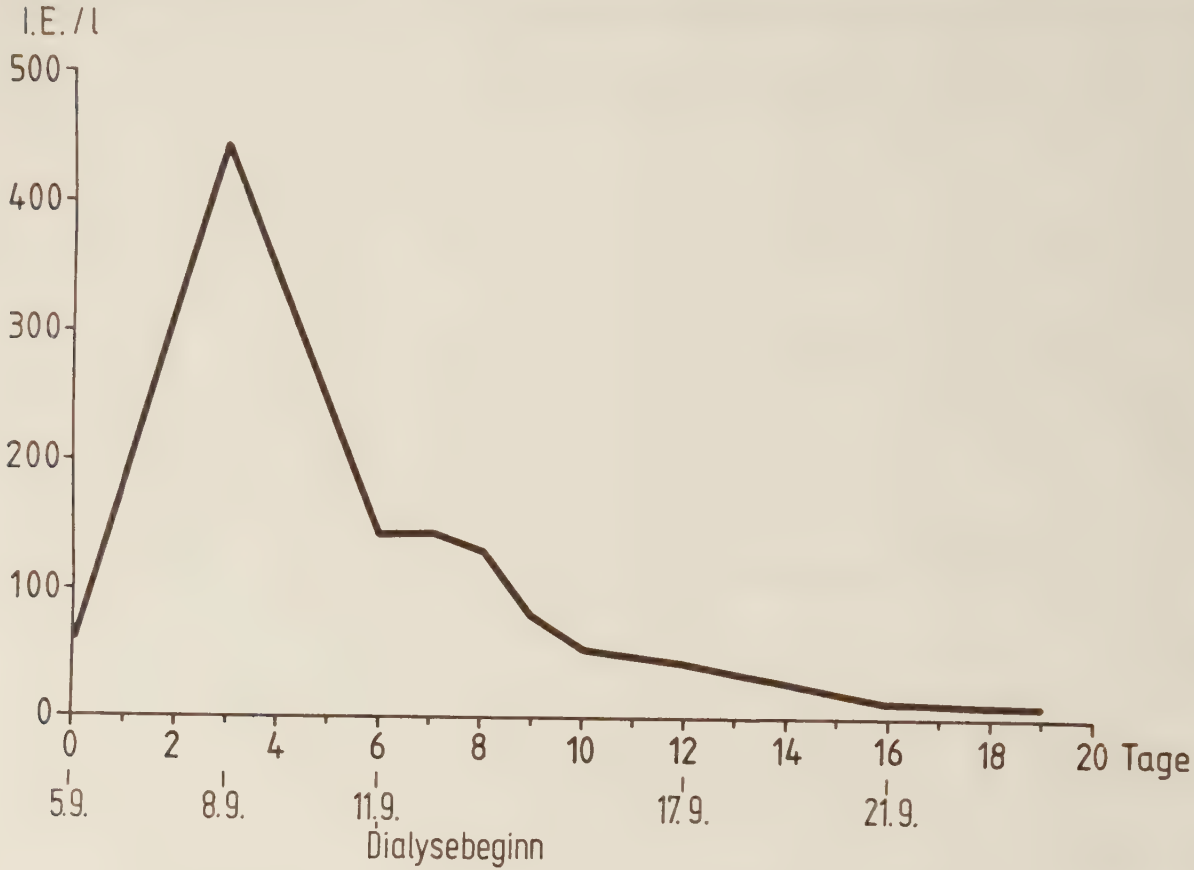


Abb. 6 Zeitlicher Verlauf der Serumkonzentration der Glutamat-Oxalat-Transaminase (GOT)

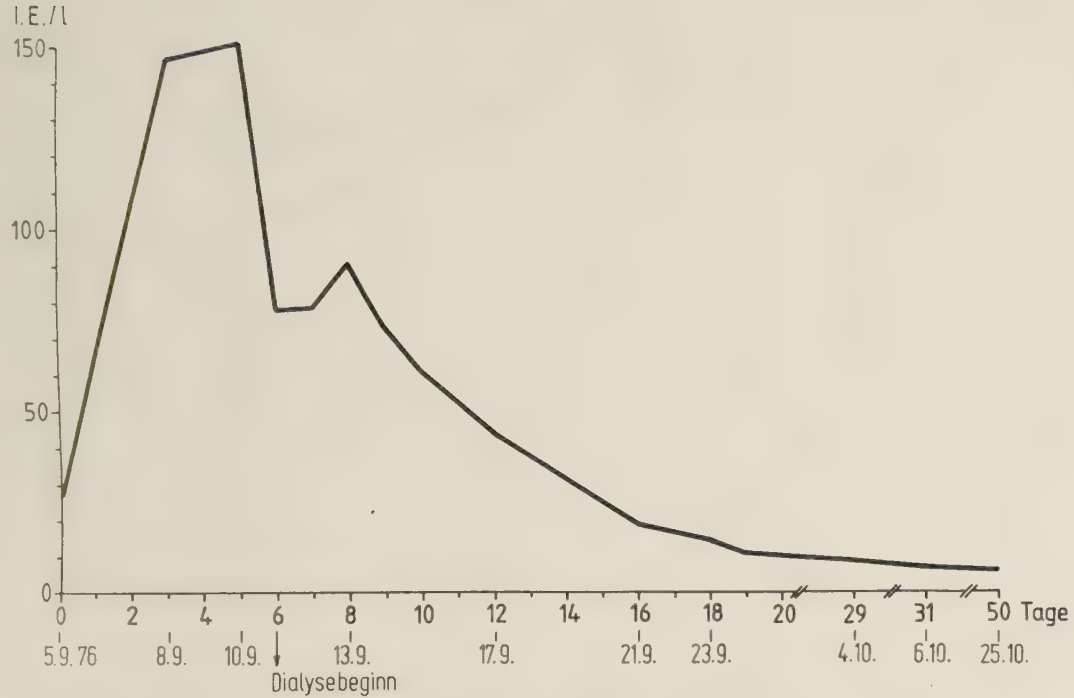


Abb. 7 *Zeitlicher Verlauf der Serumkonzentration der Glutamat - Pyruvat - Transaminase (GPT)*

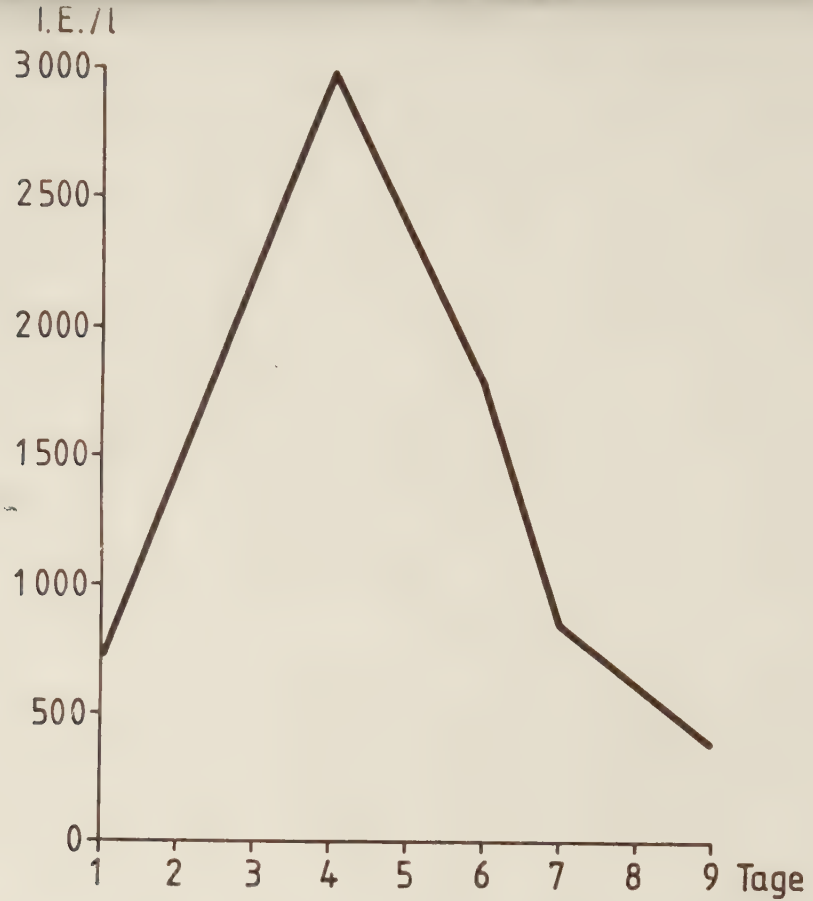


Abb. 8 Zeitlicher Verlauf der Serumkonzentration der Laktatdehydrogenase (LDH)

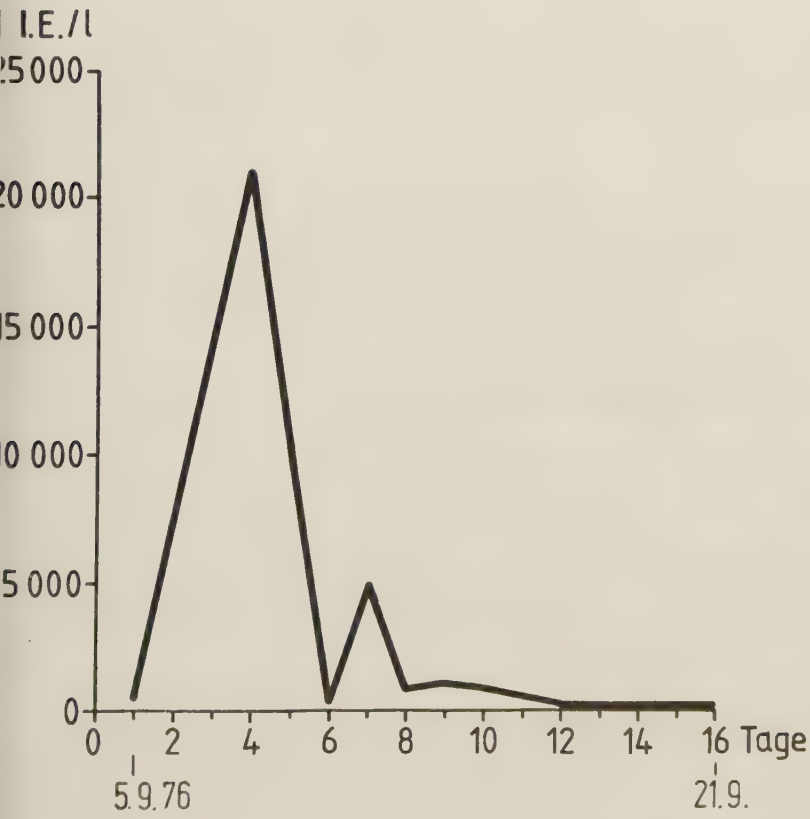


Abb. 9 Zeitlicher Verlauf der Serumkonzentration der Kreatinphosphokinase (CPK)

Bereits 2 Tage später lag der maximal erreichte Wert von 2 984 IU/l vor. Innerhalb der nächsten 10 Tage normalisierte sich der Wert jedoch wieder (s. Abbildung).

Ebenso dramatische Veränderungen waren am Aktivitätsverlauf der Kreatininphosphokinase (CPK) zu beobachten (s. auch Abbildung).

Am Tag der Einweisung in die toxikologische Abteilung des Klinikums rechts der Isar war der Wert um den Faktor 2,5 erhöht (CPK = 306), um dann 2 Tage später ein Aktivitätsmaximum von 21 000 IU/l zu erreichen, 2 Tage später hatte sich die Enzymaktivität auf die Hälfte des vorher genannten Wertes reduziert (= 10 150 IU/l) um dann im Verlauf der nächsten 5 Tage wieder im Normbereich einzufinden (s. Abbildung).

Bei der Einweisung lagen der Hämotokrit und das Haemoglobin im Normbereich. Im Verlaufe der darauffolgenden 18 Tage sanken sowohl der Hk mit 24 % wie auch das Hb mit 7,4 auf ihr Minimum im Krankheitsverlauf. Nach Beendigung der Dialyse am 24.10.76 verbesserten sich diese Werte bis zum Entlassungstag in den Normbereich.

Pulmonologische und orthopädische Symptomatik

Seit der stationären Aufnahme klagte der Patient ständig über Rückenschmerzen im oberen BWS-Bereich.

Eine Thoraxröntgenaufnahme vom 8.9.76 erbrachte keinen Nachweis einer Rippenfraktur, welche aufgrund der aggressiven hyperkinetischen Episode vor der Einlieferung in die toxikologische Abteilung für wahrscheinlich gehalten wurden.

Bis zu diesem Zeitpunkt behandelte man den Patienten mit Novalgin (Buscopan^{R}).

2 Tage später führte man wiederum eine röntgenologische Lungenuntersuchung durch, wobei sich die Pulmo als unauffällig erwies.

Ebenso zeigten Röntgenaufnahmen aus der Zeit vor dem Behandlungsbeginn des Patienten auf der toxikologischen Abteilung, Klinikum rechts der Isar, München, vom 16.5.1974, vom 10.9.74 und vom 21.1.76 keinen krankhaften Lungenbefund.

Da der Patient weiterhin über Schmerzen in Schulterblatthöhe beklagte, wurde eine BWS-Untersuchung in zwei Ebenen am 17.9.76 und ein Tomogramm am 24.9.76 veranlaßt. Im HWS-Bereich ließ sich kein pathologischer Befund feststellen. Im BWS-Bereich jedoch wurde eine Höhenminderung vom 4. und 5. BWK, eventuell auch des 6. BWK konstatiert. Die Bewertung der verschiedenen Veränderungen am Segment BWK 4/5 ließen den möglichen Schluß auf eine Spondylitis tuberkulösen Ursprungs zu. Dieser ließ sich jedoch serologisch nicht bestätigen. Weitere Röntgenkontrolluntersuchungen blieben ebenfalls ergebnislos. Ebenfalls ergab sich kein sicherer Nachweis einer frischen Fraktur.

Die mittleren und unteren Wirbelkörper zeigten Veränderungen im Sinne eines Morbus-Scheuermann. Ferner wurde die Frage eines Wirbelkörperhaemangioms aufgeworfen.

Zur weiteren Abklärung wurde ein Technetium und Gallium-Scan durchgeführt. Der Befund des Technetium-Scan (8.10.76) ließ im fünften BWK-Bereich eine diffus gesteigerte Radiodiphosphatanreicherung mit zentralen Aktivitätsaussparung vermuten. Zur Frage stand hierbei ein nichtspeichernder Bezirk des nekrotischen Knochengewebes.

In gewisser Weise Klärung verschaffte dann ein Gallium-Scan (12.10. 1976), der eine Aktivitätsaussparung in Höhe BWK 4 und 5 im Zusammenhang mit einer Anomalie eher als mit einer Entzündung oder einem

Tumor brachte. Weitere Röntgenkontrolluntersuchungen blieben ergebnislos. Ebenso die Röntgenkontrolluntersuchung des Thorax im Juni 1977 (1 Jahr post ingestionem).

Zusammenfassung:

Fälle mit amnestischen Symptomen nach einmaliger toxisch hoher Einnahme von Clioquinol bzw. in Kombination von Clioquinol und Phanquone sind bereits mehrmalig veröffentlicht worden.

Neu an diesem o.g. Fall ist die zusätzliche renale Symptomatik, die möglicherweise auf die zweite Wirksubstanz von Mexaform S-Phanquone oder auch auf Clioquinol unter diesen speziellen Bedingungen bezogen werden kann.

Ein akutes Nierenversagung aufgrund einer Myolyse läßt sich mit ziemlicher Wahrscheinlichkeit, nachdem ein zweimaliger Nachweis von Myoglobin in den ersten Behandlungstagen negativ verlief, ausschließen.

Eine diagnostisch entscheidende Differenzierung zwischen einer Crush-Niere und einer toxisch bedingten Nierenveränderung ließe sich nur mittels einer Nierenpunktion machen.

In diesem Fallbericht liegt wahrscheinlich eine Kombination der beiden oben genannten differentialdiagnostisch bedeutsamen Ätiologien zugrunde.

Die exzessiv hohen Aktivitätswerte der CPK lassen eventuell an eine traumatische Muskelschädigung infolge der akuten psychotischen Episode, ebenso die stärkere Erhöhung der GOT als der GTP denken. Wiederum spricht der hohe Aktivitätswert der GOT (AST) ebenfalls für eine toxische Lebernekrose, die bisher nur tierexperimentell gesichert ist. (Auf diese Problematik wird in Kapitel Tierexperimente eingegangen.)

Die starke Erhöhung der LDH 2 984 IU/l, ebenso die erhöhten Transaminasen bringen eine Haemolyse wahrscheinlich toxischer Ätiologie zur Diskussion.

Die in den ersten Behandlungstagen diagnostizierte Glucosurie weist möglicherweise auf ein toxisch bedingtes Nierenversagen hin.

Dem entsprechen auch tierexperimentelle Studien, bei welchen besonders nach Applikation von Phanquone, aber auch von Clioquinol renale pathologische Veränderungen ausgelöst wurden. Zur Diskussion steht außerdem, ob nicht etwa durch eine Kombination von Analgetika und Mexaform S eine potenziert toxische Wirkung von Mexaform S zustande kam.

Phenylbutazon als Hauptwirkkomponente von Dolo-Attritin^{R} ist bekannt für seine hohe Plasmaeiweißbindung (über 97 %). Hier wird durch eventuell den beiden Wirkkomponenten von Mexaform S die Möglichkeit gegeben, in seiner freien, toxisch besonders effektiven Form auf den Organismus zu wirken.

Hinzu besteht noch die Wahrscheinlichkeit, daß die toxisch geschädigte Leber zur Inaktivierung von Mexaform S nur eingeschränkt fähig war. Außerdem war die renale Ausscheidung weiterhin eingeschränkt, was zu einer weiteren Potenzierung geführt haben könnte.

2.2 Chronische Intoxikation

Besonders in Japan sind im Laufe der letzten zwei Jahrzehnte zunehmend Krankheitsfälle bekannt geworden, die von der überwiegenden Mehrheit der Autoren im Zusammenhang mit einer chronischen Intoxikation von Clioquinol (Chinoform^{R}) diskutiert werden.

Das Krankheitsbild stellt eine klinisch-pathologische Entität dar (114), das entsprechend dem neurologischen Syndrom S.M.O.N. (subakute Myelo-Optico-Neuropathie) genannt wird. S.M.O.N. wurde erstmalig 1956 in Japan beobachtet (110). Die zunehmende Inzidenz bis 1970 gab in Japan Veranlassung 1969 ein S.M.O.N-Research-Committee zu bilden.

Weitere Nachforschungen ergaben einen Kausalzusammenhang zwischen hochdosierter Langzeitapplikation von Clioquinol und dem Auftreten des neurologischen Syndroms.

Eine im September 1970 von der Japanischen Regierung veranlaßte Suspendierung von Clioquinol bewirkte einen starken Rückgang an Neuerkrankungen (55). Klinisch stellt sich die subakute Myelo-Optico-Neuropathie entsprechend den Richtlinien des S.M.O.N.-Research-Komitees folgendermaßen dar:

Kardinalsymptome:

1. Abdominelle Symptome (Bauchschmerzen, Diarrhoe usw.) vor Beginn der neurologischen Symptome.

1. Akuter und subakuter Beginn mit symmetrisch ascendierenden Paresthesien an den unteren Extremitäten.

Andere, wichtige Symptome

1. Störungen der Tiefensensibilität und Paresen der unteren Extremitäten, mit und ohne Pyramidenzeichen;

2. weniger häufig sensomotorische Ausfälle an den oberen Extremitäten;

3. Gelegentlich treten auf:
   a) bilaterale Sehstörungen,
   b) Bewußtseinstrübung, Krämpfe, psychische Veränderungen und andere cerebrale Symptome,
   c) grüne Verfärbung der Zunge und des Urins,
   d) Sphincterstörungen;

4. Protrahierter, gelegentlich rezidivierender Verlauf;

5. keine signifikante Liquor- und Blutveränderungen;

6. Vorkommen bei Kindern selten.

Clioquinol wird in Japan seit dem 2. Weltkrieg verwendet, wo das Medikament besonders in der Japanischen Armee als Darmdesinfizienz zur Anwendung kam. Im Laufe der 50er Jahre wurde das Präparat zunehmend in größerer Menge konsumiert. So importierte die pharmazeutische Firma Ciba-Geigy 1953 nur 38,5 kg Clioquinol und 4 Jahre später bereits 1 558,9 kg. Im Jahre 1962 produzierte z.B. eine japanische Firma allein 15 Tonnen Clioquinol. Mit zunehmender Verbreitung korrelierte auch ein vermehrtes Auftreten von S.M.O.N.-Fällen (100, 117). Das Maximum an neu aufgetretenen S.M.O.N.-Fällen trat 1969 mit 1 481 Neuerkrankungen auf (94).

Aufgrund der Suspendierung aller Clioquinolpräparate im Jahr 1970 (55) und der vorherigen Warnung aller Mitglieder des S.M.O.N.-Research-Committees vor den Nebenwirkungen von Clioquinol sank die Neuerkrankungszahl von S.M.O.N. auf fast die Hälfte (788 Fälle) von 1969.

Klinisch-epidemiologische Untersuchungen von Befürwortern der Clioquinolhypothese bestätigen eine Signifikanz zwischen Applikationsdosis pro die und Applikationsdauer (55). Außerdem stellte man eine Dosis-Antwort-Kurve zwischen Morbilitätsrate und applizierter Dosis fest (55, 114). Shigematsu et al. unterteilen die Ausprägung des Krankheitsbildes von S.M.O.N. in 3 Gruppen und ermittelten besonders bei schwerkranken S.M.O.N.-Patienten eine deutlich zunehmende Inzidenz mit gestiegener Gesamt-Applikationsdosis (60 g : 26 %; 60 g : 41 %) (55).

Ferner beobachteten Nakae und Kono eine positive Korrelation zwischen der verabreichten Gesamtdosis und eine Zunahme der Sehstörungen und Grünfärbung der Zunge (72, 117). Jedoch ergab sich nur eine schwache Korrelation zum Ausmaß der sensorischen Störungen, Krankheitsstadium, Stadium der Progression und Rückbildungstendenz.

Die durchschnittliche Gesamtdosis, appliziert innerhalb von 6 Monaten vor dem Einsetzen der neurologischen Symptome errechneten Nakae und Kono mit 40,1 g (72). Eine durchschnittliche Gesamtdosis von mehr als 141 g erwies sich als tödlich.

In einer neuropathologischen Untersuchung von Shiraki (96) an 16 S.M.O.N.-Kranken schwankte die Krankheitsdauer vom Symptomauftreten bis zum Exitus zwischen 3 Wochen und knapp 7 Jahren. Die Inkubationszeit lag bei diesen Patienten zwi-

schen 10 Tagen und 8 Monaten. Außerdem ließ sich eine Proportionalität mit zunehmendem Alter darstellen (72), wobei Frauen wiederum stärker betroffen waren.

Die Letalität errechnete sich 1967 mit 8,1 % und 1 Jahr später mit 6,3 % (94). Die altersspezifische Prävalenz lag bei den 60jährigen. Berufliche Prävalenz nahmen mit rund 20 p. 100 000 Einwohner Büroangestellte ein, während Arbeiter mit 2,7 p. 100 000 Einwohner in bedeutend geringerem Maße von S.M.O.N. betroffen waren.

Klinische Symptomatik

Das vollständige Krankheitsbild entspricht einer beidseitigen Optikusatrophie, die bis zur Amaurosis führen kann, einer Myelopathie, die sich mit einem Befall der Hinter- und Pyramidenseitenstränge äußert und einer Polyneuropathie. Die abdominellen Beschwerden, die manchmal mit starken Bauchschmerzen vor Beginn der neurologischen Symptome verbunden sind, lassen sich bei rund 80 % (87) zum einen in eine chronische Störung des Gastro-Intestinal-Traktes und zum anderen in einem prodromalen Beschwerdetypus unterteilen. Die Zeitdauer zwischen abdominalem Symptom und neurologischem Symptom liegt meist bei ca. 2 Wochen (100).

Blasenfunktionsstörungen und Proktoparalyse wurden in fast 4 % der Fälle bekannt (55, 114).

Als weitere, viscerale Schädigung wird in einigen Fällen eine atrophische Leberzellschädigung, eine Dilatation des Pankreaslumens - aufgrund der direkten Wirkung von Clioquinol auf das autonome Nervensystem (55) - mit Akkumulation von Pankreassekret diskutiert.

Ferner soll Clioquinol eine direkte, schädigende Wirkung auf die glatte Muskulatur des Dünndarms besitzen (Otsuka et al.).

Dies könnte eine Erklärung für die prodromalen, abdominellen Symptome darstellen.

Kono weist im Hinblick auf die visceralen Veränderungen darauf hin, daß diese im allgemeinen schwierig zu beurteilen waren und möglicherweise durch die Therapie der S.M.O.N.-Kranken und/oder einer Komplikationskrankheit bedingt waren. In diesem Zusammenhang wird auch eine selten diagnostizierte Nierenschädigung besprochen, die mehr eine Komplikation der Therapie als eine signifikant primäre Veränderung sein soll.

Dieser Hypothese steht eine Veröffentlichung von de Crousaz (19) gegenüber, der von einer 55jährigen Patientin berichtet, welche zur Therapie einer Colitis ulcerosa 34 Jahre lang Clioquinol eingenommen hatte. Nach diesem extrem langen Applikationszeitraum stellte sich ein Nierenversagen ein. Eine erfolgreiche, diätische Behandlung ließ eine erneute Clioquinolverabreichung zu, worauf man kurze Zeit später eine Polyneuropathie, sensorische und motorische Ausfälle beobachtete.

Ein 3/4 Jahr später wurde die Patientin erneut anurisch, entwickelte innerhalb 1 Woche eine ascendierende myelopolyneuropathische Tetraplegie und ein bilaterales Zentralscotom, welches zur Erblindung führte. Nach weiteren 6 Monaten verstarb die Patientin an einem chronischen Nierenversagen. Die Autopsie ergab eine sekundäre, renale Amyloidose.

Für eine renotoxische Wirkung von Clioquinol spricht weiterhin eine Untersuchung von Shiraki, der bei 4 von 14 S.M.O.N.-Patienten von einer chronischen Nierenerkrankung berichtet.

Cerebrale Symptome zeigte nur ein geringer Prozentsatz, die sich mit Desorientiersein, Konvulsionen, Dysarthrie, Dysphagie, Atemstörungen, Halluzinationen, Amnesie und verminderter Konzentration äußerten (114). Trotz der geringen, cerebralen Symptomatik bot das EEG bei 50 % der Untersuchten von Toyokura ein leicht abnormes Bild mit unterschiedlichem Alpharhythmus und positiven Spikes.

Pathologisch-anatomische Symptomatik

Neurologie

ZNS:

Bei der Sektion des Rückmarks von S.M.O.N.-Kranken stellten Toyokura und Takasu (114) eine symmetrische Sklerose der Columna posterior et lateralis im Bereich der unteren HWS- und oberen LWS-Abschnitte in allen Fällen fest. Topologisch war besonders im hinteren Bereich des Rückenmarks und nach distal zunehmend, eine Destruktion der Myelinscheide und Axonzylinders feststellbar (96).

Veränderungen des Nervus und Tractus optikus in unterschiedlichem Ausmaß ließen sich in vielen Fällen feststellen (27 %) (96, 114).

Die Veränderungen fanden ihr pathologisches Korrelat in einer konfluenten, bilateralen Demyelination des Nervus optikus, des Chiasmas und des Tractus opticus, wobei hier vor allem die distalen Abschnitte bis zum Corpus geniculatum lateral betroffen waren, zudem stellte sich gelegentlich eine Schädigung der Retina ein (96).

Bei einigen S.M.O.N.-Kranken, die über keine Sehstörungen geklagt hatten, entdeckten Toyokura und Takasu bei der Autopsie eine Demyelination der zentralen Anteile des Nervus optikus und zusätzlich eine Gliazellproliferation.

Außerdem ließ sich vereinzelt eine teils vakuolige, degenerative Veränderung der Olive, des cerebralen Cortex, des Nucleus ruber und der Vierhügelplatte nachweisen (96).

Nur in einem einzigen Fall berichtet Shiraki von einer ernsthaften Veränderung des Ammonshorns.

PNS:

Die Spinalnerven-Ganglien waren ähnlich pathologisch wie das Rückenmark betroffen, vor allem im posterioren Bereich der lumbosacralen und thoracalen Abschnitte, wobei die Cauda equina dominant verändert war (96).

Extralvertebral zeigten sich die Veränderungen der peripheren Nerven gelegentlich ähnlich denen des intravertebralen Bereichs (96).

Veg.NS:

Im vegetativen Nervensystem waren nur relativ geringgradige Veänderungen zu verzeichnen, die im Hypothalamus, dorsalem Vagus und den Kerngebieten des Rückenmarks lokalisiert waren (96).

Hepatologie

Hepatologisch ergab die Autopsie bei einigen S.M.O.N.-Fällen eine atrophische Leberzellveränderung (55).

Gastro-Intestinaltrakt

Im Bereich des Colons ließ sich bei einem kleinem Prozentsatz eine starke Atrophie der Mukosa mit Plasmazellinfiltration und pseudomelanotischen Pigmentablagerungen erkennen.

Bei einem gewissen Prozentsatz von S.M.O.N.-Patienten ließ sich in den Faeces und auf den Zungenrücken eine Grünfärbung erkennen (109). Tamura et al. konnten dieses grüne Pigment als metallische Chelatform von Clioquinol und daneben auch als freies Clioquinol identifizieren (109).

Die Zunge wies außerdem wegen einer pathologischen Veränderung der Zungenrückenfila einen haarähnlichen Belag auf, der histologisch mit einer Hyperceratosis im Stratum corneum in Einklang gebracht werden konnte (115).

Prognostisch boten die motorischen Störungen ein günstigeres Bild als die sensorischen Störungen, bei denen eine völlige Genesung äußerst selten war (93). Krankheitsrezidive erlitten ca. 19 % der Patienten (101). Völlig geheilt, bzw. gebessert waren 60 % (101), keine Zustandsveränderung wiesen 25 % der Fälle auf.

Gegen die von der großen Mehrheit der Autoren getragenen Hypothese, die Clioquinol zum ätiologischen Agens erhebt, spricht die Tatsache, daß ca. 15 - 25 % der S.M.O.N.-Erkrankungen nicht mit Clioquinol behandelt wurden (55, 94).

Zudem traten auch weiterhin - wenn auch in weit geringerer Zahl - nach dem Verkaufsverbot von Clioquinol neue Fälle einer subakuten Myelo-Optiko-Neuropathie auf (60).

Kusui (60) notierte im darauffolgenden Jahr insgesamt 37 neu aufgetretene S.M.O.N.-Fälle.

Innerhalb dieses Patientenguts hatten trotz des Verkaufsstopps noch 12 Patienten Clioquinol eingenommen, bei 7 Patienten war die Einnahme unbekannt und bei den restlichen S.M.O.N.-Kranken lag keine Clioquinolapplikation vor (60).

Eine Erklärung hierfür wird in einer viralen Ätiologie gesucht (16; 43).

So konnten Inuoue und Mitarbeiter (43) bei 36 von 44 untersuchten S.M.O.N.-Fällen ein Virus isolieren, das auf Tiere übertragen ein S.M.O.N.-ähnliches Krankheitsbild verursachte.

Außerdem wird die virale Hypothese durch die Tatsache unterstützt, daß sich in Japan einige endemische Foci nachweisen ließen (16).

Ferner nahm die postulierte Epidemie spontan 1 Jahr vor der Clioquinolsuspendierung ab (16) und zeigte zusätzlich einen Sommergipfel (16).

Kono, der Vorsitzende der S.M.O.N.-Research-Commission widerspricht der Virus-Hypothese von S.M.O.N. mit dem Hinweis darauf (55), daß sich authentische Ergebnisse nicht reproduzieren ließen.

S.M.O.N. außerhalb Japans

Außerhalb Japans sind nur relativ wenig S.M.O.N.-ähnliche Fälle, davon einige mit Polyneuropathien und isolierten Opticusatrophien im ätiologischen Zusammenhang mit halogenierten Hydroxychinolinen bekannt geworden.

Ein S.M.O.N.-ähnliches Bild wird in ca. 43 Fällen beschrieben, wobei etwa 75 % der Fälle im europäischen Schrifttum zu finden sind (Europa: Belgien, BRD, Polen, Holland, Frankreich, Skandinavien, Jugoslawien; Außereuropäische Länder: Australien, Indien, Iran, Israel, Singapur, USA).

Die Mehrheit der Autoren vermerken mit der Medikamentabsetzung eine Regression der Symptome und sehen dies als einen bedeutenden Aspekt für eine toxische Wirkung von Clioquinol an.

Zudem wies ein Großteil der Fälle eine ähnliche Symptomatik wie die in Japan beschriebene S.M.O.N. auf (29, 41, 104, 103; 13, 30, 32, 37).

Auffällig ist jedoch, daß nur relativ wenig Fälle eine Vorgeschichte mit abdominalen Symptomen aufwiesen (13, 77, 92, 111, 123), welche nach den Richtlinien des S.M.O.N.-Research-Committees Bestandteil der S.M.O.N.-Symptomatik sind.

Jedoch wurden übereinstimmend neurologische Erscheinungen festgestellt.

Im einzelnen standen hierbei vor allem Paraesthesien (30, 32, 37, 49, 77, 92, 104, 105) Dysaesthesien (13, 27, 111, 77) und eine Ataxie (65, 92, 114, 32, 113) im Vordergrund.

Ferner erwähnten viele (76, 37, 33) Autoren eine Optikopathie, die bei den Patienten mit einer Abnahme der Sehschärfe (13, 27, 49; 77, 81, 92, 105) und/oder einem defekten Farbensehen (76) in Erscheinung trat.

Die verabreichte Tagesdosis schwankte Großteils zwischen durchschnittlich 1 - 1,5 g (13, 41, 65, 92, 104, 105, 123).

Nur Gendre, McEwen und Grenier (32, 29) beobachteten bei ihren Untersuchungen geringe Tagesdosen in Höhe von 0,3 - 0,7 g.

Eine Applikation von mehr als 1,5 g p.die registrierten nur Otte und Terry (77, 123).

Die Applikationsdauer lag bei ca. 1/3 der Fälle unter 30 Tagen (37, 103, 104, 105, 111), bei einem weiteren Drittel zwischen 1 Monat und 1/2 Jahr (29, 32, 65, 76, 101). In den restlichen Fällen wird der Verabreichungszeitraum mit mehr als 1 Jahr angegeben (13, 41, 92, 123).

In der Mehrzahl der Fälle entwickelte sich innerhalb von Monaten bis Jahren eine geringgradige bis mäßige Rückbildung der neurologischen Symptome (13, 30, 76, 77, 92, 105, 123) jedoch persistierten teilweise die visuellen Erscheinungen und nahmen z.T. einen progredienten Verlauf (13, 77, 92, 105).

Nur in der Untersuchung von Spillane hatten sich innerhalb von Tagen alle Symptome zurückgebildet. Dies stellt für Rose auch einen Grund dar, daß es sich hier um keine S.M.O.N.-Erkrankung handelte.

Analog hierzu entwickelten auch in Japan 1/4 aller S.M.O.N.-Kranken neben Rückenmarks- und peripheren Nervenschädigungen zusätzlich Optikopathien (100).

Optikopathien nach langzeitiger Applikation

Mit Beginn der 60er Jahre haben sich halogenierte Oxychinoline als Mittel zur Wahl zur Therapie der Acrodermatitis enteropathica herausgestellt.

Unbehandelt führt dieses bei Säuglingen und Kleinkindern vorkommende cuto-intestinale Syndrom im allgemeinen zum Tode. Für diese lebensrettende Therapie mit Hydroxychinolinen sind jedoch teilweise sehr hohe Dosen über lange Zeiträume hinweg verabreicht, notwendig.

Als Komplikation dieser Behandlung sind mehrere Fälle von Optikopathien bekannt geworden.

Die Tagesdosis schwankt in diesen Veröffentlichungen zwischen ca. 0,7 g p.die (125) und ca. 3,2 gp.die (27).

Als Applikationsdauer bis zum Auftreten der visuellen Störungen werden durchschnittlich 2 Jahre angegeben, jedoch diagnostizierte Garcia-Perez schon 9 Monate nach Applikationsbeginn eine Optikusatrophie (31). In dem Fall von Billson und Reich (9) etablierten sich als konträres Extrem zum vorigen Sehstörungen erst nach einem 10jährigen Verabreichungszeitraum.

Die krankhaften Veränderungen am Auge waren im einzelnen eine Optikusatrophie, die meist auch nach Medikamentabsetzung zur Amaurosis führt (27, 31, 7, 10).

Ein Pendelnystagmus (27, 31)
eine Katarakt (27) und
eine Retinaschädigung (10).

Warshowsky entdeckte in der Kornea des mit Clioquinol behandelten Patienten zusätzlich osmiophile Körper, die man als Pigment ansprechen konnte (125).

Der Amerikaner stellt in diesem Zusammenhang die Frage, ob diese Veränderungen ihr ätiologisches Agens in der Acrodermatitis enteropathica per se finden oder ob diese Einlagerungen durch eine toxische Wirkung von Clioquinol bedingt sind.

Bisher wurden in anderen Fällen derartige Korneaveränderungen bei Acrodermatitis enteropathica nicht bekannt.

Außer zur Therapie der Acrodermatitis enteropathica wurde Jodochlorohydroxychinolin unter folgenden Krankheitsbildern eingenommen:

- Colitis ulcerosa (10)
- Colitis cystica profunda (79)
- Colitis chronica (7)
- Megacolon (2)
- Arzneimittelabusus (125)

In den oben genannten Fällen war die neurologische Sympomatik ebenfalls fast ausschließlich auf die Sehbahn beschränkt.

Die Sehbahnschädigungen stellten sich in den einzelnen Fällen mit den gleichen Symptomen wie bei der Therapie der Acrodermatitis enteropathica mit Clioquinol dar.

- Visusabnahme (112, 10, 7)
- Katarakt (2; 7)
- Nystagmus (2; 79)
- bilaterale Optikusatrophie.

Dermatologische Symptomatik

Domar und Juhlin (26) berichten von einem 32jährigen Mann, der in den letzten Jahren zeitweise eine pustuläre Psoriasis hatte.

Nach lokaler Behandlung mit 1 %iger Vioformlösung entwickelte sich eine deutliche Kontaktdermatitis, die nach Medikamentabsetzung verschwand.

Perorale Gabe von 1,5 g Clioquinol (Entero-Vioform) zur Therapie per os einer leichten Diarrhoe führte erneut zu einer leichten Dermatitis an den vorher lokal behandelten Stellen.

Als weitere, dermatologische Manifestation stellten Tabbara und Mitarbeiter nach oraler Verabreichung eines Hydroxychinolin-Präparates bei einem kleinen Mädchen eine Fotosensibilität fest (107).

Diskussion

Aus dem Vorhergehenden läßt sich ersehen, daß Mexaform S bzw. dessen Wirksubstanzen Clioquinol und Phanquone bei hohen Applikationsdosen und bei langzeitiger Verabreichung resorbiert werden.

Zur Vermeidung des Transfers von Mexaform S aus dem Intestinaltrakt in das Blutkompartiment lassen sich folgende Applikationsrichtlinien aufstellen:

1. Zur Therapie einer akuten Enteritis sollten beim Erwachsenen eine Tagesdosis von 1 000 mg und bei Kindern gewichtsentsprechend weniger nicht überschritten werden.

2. Eine Langzeitbehandlung (mehr als 2 Wochen) sollte nur bei dem Vorhandensein einer Acrodermatitis enteropathica indiziert sein und falls therapeutisch möglich nicht über 750 mg p. Tag liegen.

Das Resorptionsaußmaß ist von mehreren intestinalen Faktoren abhängig. Ganz allgemein erhöhen pathologische Veränderungen des Gastro-Intestinaltraktes im Sinne einer Diarrhoe und Obstipation die Resorptionsfähigkeit von Mexaform S, dies gilt auch nach Magen-Darmresektion.

Weitere resorptionsverändernde Parameter sind im einzelnen:

- Darmschleimhautläsionen (52)
- Besonderheiten in der Darmsaftzusammensetzung
- Ein veränderter pH in den einzelnen Darmabschnitten; vor allem soll eine Hyperazidität einen größeren, toxischen Effekt besitzen (1)

- Art und Menge der im Gastro-Intestinaltrakt vorhandenen:
  - Enzyme, speziell hydrolytische Enzyme (108), welche einen Teil der Konjugate von Mexaform S^R hydrolisieren und wieder in den enterheopatischen Kreislauf einschleusen
  - Aminosäuren (52)
  - Gallensäuren: Bessere Resorptionsbedingungen für Mexaform S in Gegenwart von Gallensäuren (55). Außerdem wird der größte Teil der Metaboliten von Clioquinol mit der Galle ausgeschieden
  - Darmbesiedlung mit Mikroorganismen pflanzlicher und tierischer Art. Vor allem E.coli, weniger Salmonellen, Citrobakter und Staphylokokken hydrolisieren Clioquinol-Sulfat und Clioquinol-Glucuronat (Sasaki, 1973; Tazume, Kitagaki und Sasaki, 1974)
  - Redoxpotentiale
  - Cholesterinverbindungen
- Ernährungsgewohnheiten
  Die im Tierexperiment und auch in Japan festgestellte erhöhte Inzidenz von Vergiftungen nach Mexaform S-Einnahme lassen sich vielleicht z.T. durch die unterschiedlichen Ernährungsgewohnheiten erklären, die einen Einfluß auf die Darmflora zu haben scheinen.
  So wird das vermehrte Auftreten von Magen-Carcinomen in Japan ebenfalls den besonderen Ernährungseigenarten der japanischen Bevölkerung zugeschrieben. Ebenso ist die intestinale Kondition bei Tieren nicht mehr mit der menschlichen identisch (25).

Im Falle einer tatsächlich erfolgten Resorption von Mexaform S entscheidet die Detoxikationsfähigkeit des jeweiligen Organismus darüber, ob die von Tamura hypothetisch postulierte, kritische Schwelle von freiem Clioquinol (10 - 20 ug p.ml) überschritten wird.

Als letzte Möglichkeit für eine erhöhte Konzentration an freiem Clioquinol im Serum sei auf den akuten Intoxikationsfall der toxikologischen Abteilung des Klinikums rechts der Isar verwiesen.

Der junge Mann hatte neben 20 Drg. Mexaform S zusätzlich ca. 9 g Phenylbutazon (Teilkomponenten von Dolo-Attritin^{R}) geschluckt. Aufgrund der festen Plasma-Eiweißbindung von Phenylbutazon (98 %) ist anzunehmen, daß der resorbierte Anteil des hochdosiert applizierten Mexaform S^{R} aus der Plasma-Proteinbindung kompetetiv verdrängt wurde und dadurch vermehrt in seiner freien toxischen Wirkform zur Geltung kam.

Überdies steht zur Diskussion, ob die reversible 14tägige Niereninsuffizienz ihr ätiologisches Agens in der - hypothetisch - hohen Konzentration von freiem Clioquinol findet.

Verwiesen sei an dieser Stelle auf die tierexperiemtellen Ergebnisse mit Clioquinol und Phanquone, wo sich ebenfalls eine reversible Niereninsuffizienz einstellte.

Zur Frage der Toxitität von Mexaform S

Eine toxische Wirkung eines Medikaments liegt nur dann vor, wenn hierfür bestimmte Bedingungen erfüllt sind:

1. Die Nebenwirkungen müssen häufig auftreten,
2. Frequenz und Schweregrad der Nebenwirkungen müssen dosisabhängig vorkommen
3. die Nebenwirkungen müssen sich im Tierversuch bestätigen lassen
4. die Nebenwirkungen dürfen nicht einen unspezifischen Effekt, sondern müssen eine spezifische Wirkung besitzen.

Im Vergleich hierzu wurden in Japan (100 Mio Einwohner) im gleichen Jahr 75 Mio Tabl. Clioquinol/Jahr konsumiert. 1967 traten daraufhin 1 276 neue S.M.O.N.-Fälle auf.

Chronische Intoxikationsfälle mit Entobex^{R} (Phanquone) wurden bislang nicht bekannt.

Ad 2:

- Akute Intoxikation

  Aus der geringen Zahl der akuten Vergiftungen mit Clioquinol läßt sich kaum feststellen, ob eine Dosisabhängigkeit zwischen Amnesiedauer und Applikationsdosis besteht, zumal die Angaben in bezug auf die Amnesiedauer teilweise ungenau sind.

- Chronische Intoxikation

  Die Frage der Dosisabhängigkeit läßt sich nicht schlüssig beantworten.

  McEwen konstatiert eine neurotoxische Dosis-Antwort-Kurve, wobei mehr als 750 mg Clioquinol/die über weniger als 4 Wochen verabreicht, nur ein geringes Risiko für eine toxische Reaktion darstellten, während bei Dosen von mehr als 1,8 g p.Tag meist schon innerhalb von 24 Std. toxische Effekte auftraten.

  Ebenso postulierte Toyokura (115) und Shigematsu (93), eine dose-response-curve.

  Ab einer Gesamtdosis von mehr als 60 g Clioquinol nahm die Incidenz für S.M.O.N. hierbei signifikant zu.

Aus dem Bericht der S.M.O.N.-Research-Kommission (1971) ist jedoch ersichtlich, daß eine Dosis-Antwort-Relation nach Clioquinol-Applikation bei S.M.O.N. nicht besteht.

Weiterhin widersprechen auch die Ergebnisse außerhalb Japans ebenfalls dieser Dosis-Antwort-Beziehung.

Ad 3:

Die Untersuchung der tierexperimentellen Ergebnisse läßt eine gewisse Diskrepanz zwischen den Befunden Japans und den Ländern außerhalb Japans deutlich werden.

Während die japanischen Wissenschaftler (108, 110, 115) eine positive Korrelation zwischen Dosishöhe und Vergiftungsausmaß bzw. zwischen Applikationsdauer und Intoxikationsmaß feststellten, ließen sich diese Befunde von europäischer Seite nicht bestätigen (28, 52, 61).

Auffallend scheint weiterhin die Tendenz der Untersucher, die jeweils beim Menschen diagnostizierten Intoxikationssymptome in Einklang mit den tierexperimentellen Ergebnissen zu bringen.

So ließ sich in Japan eine chronische Vergiftungs-Symptomatik bei weitem deutlicher als in anderen Ländern nachweisen, während akute Intoxikationserscheinungen tierexperimentell außerhalb Japans verstärkt in Erscheinung traten.

Den entscheidenden Einfluß auf die Symptom-Manifestation wird jedoch fast einstimmig dem unkonjugierten, freien Clioquinol im Serum zugesprochen, während die Metaboliten Clioquinol-Glucuronat und Clioquinol-Sulfat nur minimal toxisch wirken (63, 108, 115).

Im Schrifttum ist wiederholt über eine Speziesdisposition des Hundes gegenüber Mexaform S diskutiert worden (52).

Dem widerspricht jedoch zum einen direkt die Untersuchung von B. Lannek an 100 Hunden zum anderen indirekt, daß sich auch bei anderen Tieren (Katzen, Affen, Ratten, Mäusen, Guinea-Schweinen) ähnliche Vergiftungssymptomatiken experimentell reproduzieren ließen.

Ad 4:

Als möglichen Toxicitätsmechanismus von Clioquinol verweisen mehrere Autoren (18, 80, Tamaka et al.) auf die entkoppelnde Wirkung von Clioquinol bei der mitochondrialen oxidativen Phosphorylierung.

Die Hydroxychinolinderivate ordnet man hierbei in die Gruppe der Antimetaboliten des Nicotinamids ein, die ähnliche cerebro-degenerative Veränderungen wie Clioquinol bewirken.

Anstelle von Nicotinamid wird - im Falle von Mexaform S-Verabreichung - Clioquinol in die Purin-Nukleotide eingebaut. Hierbei wird dann die Funktion der Enzyme der biologischen Oxidation beeinträchtigt.

Dieser toxische Wirkungsmechanismus ist bei Ratten bereits experimentell gesichert (17).

Aus der kleinen Zahl der in der Fachliteratur erwähnten Fälle von akuter Intoxikation nach Mexaform S-Einnahme läßt sich deutlich eine spezifische Intoxikationssymptomik ablesen.

Die im Tierexperiment bestätigten spezifischen cerebralen Schädigungen des Hippokampus und Mandelkerns (80, 132) lassen sich folgendermaßen mit dem amnestischen Syndrom beim Menschen in Einklang bringen (48):

Der Hippokampus, dem eine besondere Bedeutung für die amnestische Funktion zukommt, besitzt eine spezifische Tendenz zu epileptiformen Entladungen auf mechanische, chemische und elektrische Reize.

Wenn nun diese Entladungsserien im limbischen System auf kortikale Assoziationssysteme übergreifen, führt dies zu Verwirrungszuständen.

Nur bei besonders starken und protrahierten Reizen löst der o.g. Wirkungsmechanismus einen grand-mal-Anfall, wie meist im Tierexperiment festgestellt, aus (48).

Langdauernde, hochdosierte Behandlung mit Clioquinol führt bei einem sehr großen Prozentsatz zu Polyneuro- und auch Optikopathien.

Eine Bestätigung hierfür findet sich vor allem in Japan unter den fast 10 000 S.M.O.N.-Fällen.

Außerdemdem ließ sich bei der Therapie der Acrodermatitis enteropathica ein neurotoxischer Effekt aufzeigen. Jedoch findet sich bei der Behandlung dieses Krankheitsbildes keine schlüssige Antwort auf die Frage, warum teilweise die Sehbahn isoliert geschädigt wurde.

Eine mögliche Antwort bietet die Hypothese von Kaeser (46), der Clioquinol die Rolle eines Auslöserfaktors zuschreibt. Die durch körpereigene und/oder körperfremde Agentien unterschwellig vorgeschädigten Organe und Gewebe werden dann mittels des Auslöserfaktors Clioquinol in das terminale Krankheitsbild versetzt.

Als weitere Frage stellt sich, warum fast ausschließlich in Japan Krankheitsfälle im Zusammenhang mit Clioquinolapplikationen bekannt wurden.

Ein Teil der Autoren sieht in der Speziesdisposition eine Erklärung. Dem steht jedoch gegenüber, daß in japanischen Lebensgemeischaften außerhalb Japans (Hawai, Brasilien) (46) nur relativ wenige Erkrankungen mit S.M.O.N. bekannt wurden, obwohl der per-capita-Verbrauch/Einw. an Clioquinol etwa gleich war.

Zusammenfassend läßt sich sagen, daß 5-Chlor-7-Jod-8-Chinolinol wohl eine entscheidende Rolle bei der Entstehung von S.M.O.N. und S.M.O.N.-ähnlichen Erkrankungen, - jedoch nicht die alleinige - spielt.

Als weitere kausative Mechanismen stehen zur Diskussion:

- Pestizide und Fungizide, die besonders in Japan in extrem hohem Ausmaß landwirtschaftliche Verwendung finden
- Stoffwechselstörungen
  a) Zink-Stoffwechselstörung im Sinne einer Zinkvergiftung des Nervensystems (46) durch Zinkoxychinolinchelat
  b) Tryptophanmetabolismusstörung mit Pyridoxinabhängigkeit, v.a. bei Japanern assoziert mit Laktoseintoleranz (46)
- Vitaminmangel (46)

- Mikrobielle Organismen
  a) Echovirus Typ 21 (Shingu et a., 1965)
  b) Coxsackie-Virus Grupp a (Miyahara et al., 1968)
  c) Enterovirus-ähnliches Agens unbekannten Typs (Nakazawa et al., 1970)
  d) Herpesähnliches Virus (Inoue, Nishibe, Nakamura et al., 1971)

Therapie von Mexaform S^R-Vergiftungen

- Akute Intoxikation:

  1. Magenspülung innerhalb der ersten Stunden p. ingestionem.

  2. Beruhigungsmittel (z.B. Diazepam) und Diuretika (z.B. Furosemid) zur symptomatischen Behandlung.

  3. ATP-Nicotinsäure in massiven Dosen per infusionem. (s. Wirkungsmechanismus von Clioquinol).

- Chronische Intoxikation:

  1. Sofortige Absetzung von Mexaform S^R beim Auftreten von neurologischen Symptomen.

  2. Symptomatische Behandlung der Vergiftungserscheinungen.

Kusui (60) entwickelte therapeutische Richtlinien speziell für die Behandlung von S.M.O.N.

Diese lauten im einzelnen folgendermaßen:

1. Steroide oder ACTH

2. Verschiedene Vitamine und Nervenstoffwechselaktivatoren
   - Massive Dosen von ATP-Nicotinsäure p. inf.
   - Panthotensäure
   - Injektion von Coenzym B_{12} in den Medullärraum

3. Autonome Nervenregulatoren

4. Vasodilatatoren

5. Muskelrelaxantien

Dankvermerk

Besonderen Dank möchte ich Herrn Dr. med. Max Daunderer, Oberarzt der toxikologischen Abteilung der II. Medizinischen Klinik rechts der Isar, München, sagen, der mich umfassend unterstützte. Außerdem möchte ich mich bei den Mitarbeitern des Giftnotrufs München für ihre freundliche Unterstützung bedanken.

Literaturverzeichnis

I) Monographien:

a) Braun, W.; Dönhardt, Axel;
Vergiftungsregister,
Haushalts- und Laborchemikalien,
Arzneimittel und Therapie
Stuttgart: Thieme 1970, 544 S.

b) Clarke, E.E.G.;
Identification of Drugs
London: The pharmaceutical press,
1969; 1258 S.

c) Ebel, S.;
Handbuch der Arzneimittelanalytik
New York: Verlag Chemie 1977;
417 S.

II) Zeitschriftenartikel:

1 - 132

Literaturverzeichnis

Zeitschriftenartikel:

1 - Anderson, H. H.; Reed, A. C.;
Untoward effects of anti-amebic drugs.
Amer. J. Trop. Med., 14 269 (1934)

2 - Balen, A. T. van;
Toxic damage to the optic nerve caused by Jodochlorhydroxyquinoline (Enterovioform).
Ophtalmologica, 163 8-9 (1971)

3 - Bamji, D. D.; Desai, M. M.;
Current Medical Practice; Vol, 2; No. 6; June 1958
pp. 323 - 338

4 - Bandmann, H. J. et al.;
Dermatitis from applied medicament.
Arch. dermatol, 106 335-7 (1972)

5 - Bauer, K. H.; Moll, H.;
Die oranische Analyse
Akademische Verlangsgesellschaft Leipzig 1967

6 - Behrens, M.;
Optic atrophy in children after Diiodoquin therapy.
JAMA, 228 639 (1974)

7 - Berggren, L.; Hansson, O.;
Treating Acrodermititis enteropathica
Lancet, 1 52 (1966)

8 - Berggren, L; Hansson, O.;
Absorption of intestinal antiseptics derived from 8-hydroxyquinolines.
Clin. Pharm. Ther., 9 67 - 70 (1968)

9 - Billson, F. H.; Reich, J.; Hopkins, I. J.;
Visual failure in a patient with ulcurative colitis treated by Clioquinol.
Lancet, 1 1015-6 (1972)

10 - Braun-Falco, O.; Von Liebe, V.;
Zinktherapie der Akrodermatitis enteropathica.
Münchner Med. Wochenschr., 119 37-47 (1977)

11 - Brazel, M. P. et al.
Anal. Chem. 44, 1240 (1972)

12 - Brückner, B.; Hess, R.; Perixin, C.; Tirpod, J.;
Tierexperimentelle Untersuchungen bei langdauernder Verabreichung hoher Dosen von Jod-Chlor-8-hydroxichinolin mit besonderer Berücksichtigung möglicher toxischer Augenschädigungen.
Drug Res., 20 575 (1970)

13 - Cambier, J.; Masson, M.; Berkman, N.; Dairou, R.;
Nervopathi sensitive névrite optic après absorption prolongee de Chloroiodoquinone.
Nouv. Presse Med., 1 1991-2 (1972)

14 - Cavanagh, J. B.;
The etiology of S.M.O.N.
Lancet, 868-9 (1971)

15 - Cavier, R.;
Contribution à L´Etude des Propietes Trichomonades de öa 4,7-Phenantroline 5,6-Aminone.
Bull. Soc. path. exot,54, 4; 830-835 (1961)

16 - Cohn, H. D.; Harun, J. S.;
JAMA, 220 276 (1972)

17 - Coper, H.; Herken, H.;
Dtsch. Med. Wschr., 88 2025 (1963)

18 - Coper, H.; Schneider, H.;
Morphologische Befunde am Zentralnervensystem nach Vergiftung mit Antimetaboliten des Nicotinamids (6-Aminonicotinsäureamid und 3-Acetylpyridin) und einem Chinolinderivat (5-Nitro-8-Hydroxychinolin)
Arch. Psychiat. Nervenkr., 221 138 (1968

19 - Crousaz de, G.; Voumard, Ch.; Werra de, P.;
A nephropathy in the genesis of S.M.O.N.
Lancet, 1 378 (1978)

20 - Clioquinol an neurological desease
Br. Med. J-; 291-3 (1971)

21 - David, A. D.; Phatak, N. M.; Zener, F. B.;
Jodochlorhydroxyquinoline and iodohydroxyquinoline: Animal toxiticy and absorption in man
Amer. J. trop. Med., 24 29-33 (1944)

22 - Degen P.H.; Brechbuehler, S.; Schaeublin, J.; Riess, W.;
The determination of Phanquone in biological material by gas-liquid-chromatographie
J. Chromatograph, 118 (3) 363-70 (1976)

23 - Dermatitis from applied medicaments.
Br. Med. J., 1 250 (1973)

24 - Dickson, R. J.; Kirkpatrick, H. F.;
Diarrhea at the Olympics.
Br. Med., J., 4 326 (1968)

25 - Dölle, W.;
S.M.O.N. - eine japanische Krankheit?
Internist, 12 405-6 (1971)

26 - Domar, M.; Juhlin, L.;
Allergic dermatitis produced by oral Clioquinol
Lancet, 1 1165-6 (1967)

27 - Etheridge, j. E. jr.; Stewart, G. T.;
Treating Acrodermatitis enteropathica.
Lancet, 1 261 (1966)

28 - Entero-Vioform an organic neurologic disease.
Med. Lett. Drugs Ther., 13 51-2 (1971)

29 - McEwen, L. M.;
Neuropathy after Clioquinol.
Brit. Med. J., 169-170 (1971)

30 - Froissart, M.; Morcamp, D.; Mizon, J. P.;
Myelo-Neuropathie sensitivo-motrice apres absorption de chloroiodoquinone.
Nouv. Presse med., 5 863 (1976)

31 - Garcia-Perez, A.; Castro, C.; Franco, A.; Escribano, R.;
A case of optic atrophy possibly induced by quinoline in acreodermatitis enteropathica.
Br. J. Dermatol., 90 453-5 (1974)

32 - Gendre, J. P.; Barnabel, C.; Degros, J. P.; Le Quintec, Y.;
Neuropathie sensitivomotrice grave. Un cas apres absorption de Clioquinol, chez un insuffisant renal.
Nouv. Presse med., 3 2395-8 (1974)

33 - Gholz, L. M.; Arons, W. L.;
Prophylaxis and therapy of amebiasis and shigellosis with iodochlorohydroxyquin.
Amer. J. trop. Med. Hyg., 13 396-401 (1964)

34 - Ghone, E.;
Effects of a Vioform-Entobex preparation (Mexaform) on patients with chronic constipation.
Scand. J. gastroenterol., 2 316-20 (1967)

35 - Goodman, L. S.; Gilman, A.;
Prophylaxis and therapy of amebiasis and shigellosis with iodochlorhydroxyquinoline.
Amer. J. trop. Med., 13 396-401 (1974)

36 - Graham, R. E.; Kenner, C. T.; Biehl, E. R.;
J. Pharm. Sci., 64 1013 (1975)

37 - Grenier, B.; Rolland, j. C.; Kiffer, A.; Maupas, P.;
Myeloradiculonevrites subaigues et chloroiodohydroxy-quinoleine : Intoxication ou pathologie virale.
Nouv. Presse med., 2 1076 (1973)

38 - Gruber, M. P.; Klein, R. W.; Foxx, M. E.; Campisi, J.;
Rapid analysis of iodochlorhydroxyquin and related halogenated 8-Hydroxyquinolines via GLC of their trimethylxilyl ethers.
J. Pharm. Sci., 61 1147-52 (1972)

39 - Hahn, F. L.;
Pharm. Zentralh., 95 309 (1956)

40 - Haskin, W. T.; Luttermoser, G. W.;
Urinary excretion of vioform diiodoquin in rabbits.
J. Pharm exp. Ther., 109 201-5 (1953)

41 - Heilig, P.; Thaler, A.;
Subaktute Myelo-Optico-Neuropathie (S.M.O.N.)
Klin. Monatsbl. Augenheilk., 164 386-8 (1974)

42 - Hess, R.; Keberle, H.; Koella, W. P.; Schmid, K.; Gelzer, J.;
Chlioquinol : Absence of neurotoxity in laboratory animals.
Lancet 424-5 (1972)

43 - Inoue, Y. K.; Nishibe, J.; Nakamura, Y.;
Virus associated with S.M.O.N. in Japan.
Lancet, 1 853-4 (1971)

44 - Jack, D. B.; Riess, W.;
Pharmacokinetics of iodochlorhydroxyquin in man.
J. Pharm. Csi., 62 1929-32 (1973)

45 - Jones, El L.; Searle, C.E.; Smith, W. T.;
Peripheral neropathy in rats fed with Clioquinol.
J. Path., 107 8-9 (1972)

46 - Kaeser, H. E.;
Frage der Neurotoxicität von Darmdesinfizientien.
Ärztl. Praxis, 29 1981-2 (1977)

47 - Kaeser, H. E.;
Nebenwirkungen von Mexaform.
Dtsch. Med. Wschr., 95 1375 (1970)

48 - Kaeser, H. E.; Scollo-Lavizzari, G.;
Akute cerebrale Störungen nach hohen Dosen eines Oxychonolinderivates.
Dts. Med. Wschr., 96 394-7 (1970)

49 - Kaeser, H. E.; Wüthrich, R.;
Zur Frage der Neurotoxität der Oxychinoline.
Dtsch. Med. Wschr., 95 1685-6 (1970)

50 - Kammermann, B.;
Auf keinen Fall Entero-Vioform oder Mexaform S für Hunde oder Katzen!
Schweiz. Apoth. Ztg., 105 612 (1967)

51 - Kean, B. H.;
Subakute myelo-optic neuropathy : A probable case in the United States.
JAMA, 220 243-4 (1972)

52 - Kewitz, H.; Schulz, R.;
Spezies-Disposition des Hundes für die schädlichen Wirkungen von Mexaform S.
Drug Res., 22 1773-6 (1972)

53 - Kjaersgaard, K.;
Amnesia after Clioquinol
Lancet, 2 1086 (1971)

54 - Klein, E.;
Hyperthyreose nach Mexaform.
Dtsch. Med. Wschr., 95 2047 (1970)

55 - Kono, R.;
Introductory review of subacute myelo-optico-neuropathy (SMON) and its studies done by the SMON-research-commission.
Jpn J. Med. Sci Biol., 28 Suppl. 1-21 (1975)

56 - Korzun, B. P.; Brody, S. M.; Tischler, F.;
J. pharm. Sci, 53 976 (1964)

57 - Kraldorfer, F.; Neipp, L.;
Experimental studies an amebicidal, antibacterial and antiprasitic Phenantroline compounds.
Antibiotics and Chemotherapy, 8 297-308 (1958)

58 - Kundaji, S. G.; Tamhane, R. G.;
Indian J. Pharm. 35 (3), 90 (1973)

59 - Kuschinsky, G.;
Werden bei Anwendung jodhaltiger Darmdesinfizientien pharmakologisch wirksame Mengen Jod resorbiert?
Dtsch. Med. Wschr., 92 2399 (1967)

60 - Kusui, K.;
Outline of the joint SMON investigation by the clinical section.
Jpn. J. Med. Sci. Biol., 28 Suppl. 57-62 (1975)

61 - Lannek, B.;
Toxicity of halogenated oxyquinolines in dogs. a clinical study.
Acta vet. Schand., 14 723-44 (1973)

62 - Lettow, E.;
Erfahrungen mit einigen Arzneimitteln in der Kleintierpraxis.
Der prakt. Tierarzt, 49 51-4 (1967)

63 - Liewendahl, K.; Kivikangas, V.; Lamberg, B. A.;
Metabolism of ^{125}Jodochloroxyquinoline in man.
Nuc. Med., 6 32-43 (1967)

64 - Mamoli, B. et al.;
SMON nach Clioquinolmedikation.
J. Neurol., 209 139-47 (1975)

65 - Mamoli, B.; Thaler, A.; Heilig, P.; Siakos, G.;
Subakute Myelo-Optiko-Neurpathie nach Clioquinolmedikation
J. Neurol., 209 139-47 (1975)

66 - Marsden, P. D.; Knight, R.;
Halogenated oxyquinoline derivates.
Lancet, 1 854 (1971)

67 - Meade, T. W.;
Subakute Myelo-optic Neuropathy and Clioquinol. An epidemiological case-history for diagnosis.
Br. J. Prev. Soc. Med., 29 157-69 (1975)

68 - Mertz, D. P.;
Nebenwirkungen einer Jodtherapie
Münch. Med. Wschr., 110 750-1 (1968)

69 - Mohoric, J.;
Farmc. Zvest. 20, 1 (1969)

70 - Müller, F.;
Hexaformvergiftung des Hundes (klinische Demonstration).
Kleintierpraxis, 12 51 (1967)

71 - Nakae, K.; Yamamoto, S.; Igata, A.;
Subacute myelo-optico neuropathy (S.M.O.N. in Japan.
A community survey.
Lancet, 2 510-2 (1971)

72 - Nakae, K.; Yamamoto, S.; Shigematsu, I.; Kono, R.;
Relation between subacute myelo-optic neuropathy (S.M.O.N.)
and Clioquinol : Nationwide survey.
Lancet, 1 171-3 (1973)

73 - Nelson, E.;
Subacute myelo-optico-neuropathy (SMON).
Ann. Int. Med., 77 468-70 (1972)

74 - Oakley, G. P.;
The neurotoxicity of the halogenated hydroxyquinolines.
A commentary.
JAMA, 225 395 (1975)

75 - Only in Japan?
Lancet, 1 690-1 (1971)

76 - Ostermann, P. O.;
Myelopathy after Clioquinol treatment.
Lancet, 2 544 (1971)

77 - Otte. G.; De Coster, W.; Thiery, E.; De Rueck, J.;
Vander Eecken, H.;
Subakute myelo-optic neuropathy.
A toxic or a viral etiologie.
Acta neur. belg. 16 331-4 (1976)

78 - Parikh, P.M.; Mukherji, S. P.;
Indian J. Pharm. 25 269 (1963)

79 - Pittmann, F.; Westphal, M.;
S.M.O.N. and infalammation of the colon.
Lancet, 2 566 (1973)

80 - Püschner, H.; Fankhauser, R.;
Neuropathologische Befunde bei experimenteller Vioform-Vergiftung der weißen Maus.
Schweiz. Arch. Tierheilk., 111 371-7 (1969)

81 - Reich, H.;
Acrodermatitis enteropathica:
Gefahr arzneimittelbedingter Erblindung.
Klin. Wschr., 51 1024 (1973)

82 - Ricket, G.; Lopez de Novalez, E.; Verroust, P.;
Drug intoxication and neurological episodes in chronic renal faulure.
Br. Med. J.; 2 394-5 (1970)

83 - Ringertz, O.;
Entero-Vioform
JAMA, 221 715 (1972)

84 - Roe, W. P.;
Going abroad
Br. Med. J., 2 770 (1972)

85 - Rose, C. F.;
S.M.O.N. in Singapore?
Lancet, 2 40 (1973)

86 - Rose, C. F.;
Non-S.M.O.N.
Lancet, 1 37 (1972)

87 - Sackmann, N.; Kraldorfer, F.;
Zentralblatt für Bakteriologie, Infektionskrht. und Hygiene.
Antibakterielles Spektrum und Beeinflussung der Darm-Flora von Ratten durch Jodchloroxychinidin, Phenantrolinchinon und deren Kombination.
Sonderdruck, 1. Org. 181 539-550 (1961)

88 - Schmid, K.; Krinke, G.; Früh.; Keberle, H.;
Studies of the distribution and excretion of Clioquinol in animals.
Drug Res., 23 1560-6 (1973)

89 - Schmidt, P.; Drucy, J.;
4,7-Phenantrolinchinon-derivate mit amöbizider Wirkung.
Helv. chim. act. XL, 47 350-355 (1957)

90 - Schneider, C.; Stephan, G.; Suwelack, M.;
Über das Hyperthyreoserisiko bei iatrogener Jodzufuhr.
Dtsch. Med. Wschr., 94 2631-4 (1969)

91 - Schultz, M. G.;
Entero-Vioform for preventing travellers-diarrhea
JAMA, 220 273-4 (1972)

92 - Selby, G.;
Subakute myelo-optic neuropathy in Australia.
Lancet, 1 123-5 (1972)

93 - Shigematsu, J.;
Subakute myelo-optico-neuropathy (SMON) and Clioquinol. A response to doubts about Clioquinol causation theory.
Jpn. J. Med. Sci. Biol. 28 Suppl. 35-55 (1975)

94 - Shigematsu, J.; Yamagawa, H.; Yamamato, S.; Nakae, K.;
Epidemiological approach to SMON (Subakute myelo-optico-neuropathy).
Jpn. J. Med. Sci. Biol. 28 Suppl. 23-33 (1975)

95 - Shimada, Y.; Tsuji, T.; Igata, A.; Steinitz, H.;
Halogenated oxyquinoline derivates and neurological syndromes.
Lancet, 2 41-3 (1971)

96 - Shiraki, M.;
The neuropathology of subacute myelo-optico-neuropathy, SMON, in the humans : With special reference to the quinoform intoxication.
Jpn. J. Med. Sci. Biol., 28 Suppl. 101-64 (1975)

97 - Silverman, D. N.; Leslie, A.;
Toxic effects of diiodoquine.
Amer. med. Ass., 128 1080 (1945)

98 - Singer, A. J.; Stern, E. R.;
Anal. Chem. 23, 1511 (1951)

99 - S.M.O.N. Research Commission.
Results of epidemiologixal research an S.M.O.N cases. (1971)

100 - Sobue, I.; Ando, K.; Iida, M.;
Myeloneuropathy with abdominal disorders in Japan.
Neurology, 21 168-73 (1971)

101 - Sobue, I.; Aoki, K.; Ohtani, M.;
Prognoses of SMON patients.
Jpn. J. Med. Sci, Biol., 28 Suppl. 203-17 (1975)

102 - Sönksen, P. H.; Ekins, R. P.; Stevens, H. G.; William, E. S.; Nabborro, J. D. N.;
Serum levels of protein-bound iodine and thyroxine after a course of Clioquinol.
Lancet, 2 425-6 (1968)

103 - Spillane, J. D.;
S.M.O.N.
Lancet, 1 154 (1971)

104 - Spillane, J. D.;
S.M.O.N.
Lancet, 4 1371 (1971)

105 - Strandvik, B.; Zetterström, R.;
Amaurosis after broxyquinoline.
Lancet, 1 922 (1968)

106 - Asynthetic combination in infective gastroenteritis.
Practioner, 202 849-52 (1969)

107 - Tabbara, W.; Proteau, J.; Le Breton, R.; Griffon, H.; Dérobert, L.;
L'intoxication aigue mortelle par l'oxyquinoléine. A propos d'une observation nouvelle chez l'enfant.
Ann. Méd. Lég., 42 258-63 (1962)

108 - Tamura, Z.;
Clinical Chemistry of Clioquinol.
Jpn. J. Med. Sci. Biol., 28 Suppl. 69-77 (1975)

109 - Tamura, Z.; Masanori, Y.; Imanari, T.; Fukaya, J.; Kusaka, J.; Samejima, K.;
Identification of green pigment and analysis of Clioquinol in specimens from patients with SMON.
Clin. Chim. Acta, 47 13-20 (1973)

110 - Tateishi, J.; Kuroda, S.; Saito, A.; Otsuki, S.;
Neurotoxicity of Clioquinol in laboratory animals.
Lancet, 3 1095 (1972)

111 - Terry, S. I.;
Transient dysaesthesiae and persistent leuxocytosis after Clioquinol therapy.
B. Med J., 3 745 (1971)

112 - Thurn, G.;
Beitrag zur Neurotoxizität der Oxychinoline.
Klin. Monatsbl. Augenheilkunde, 163 760-2 (1973)

113 - Topical corticosterois for skin disorders.
Med. Lett. Drugs Ther., 8 37-8 (1966)

114 - Toyokura, Y. Takasu, T.;
Clinical features of SMON.
Jpn. J. Med. Sci. Biol., 28 Suppl. 87-99 (1975)

115 - Toyokura, Y. Takasu, T.; Matsuoka, O.;
Experimental studies utilizing radionuclide-labelled Clioquinol as tracer in Vivo.
Jpn. J. Med. Sci, Biol., 28 Suppl. 79-86 (1975)

116 - Travelers' warning : Entero-Vioform abroad.
Med. Lett. Drugs Ther., 17 105-6 (1975)

117 - Tsubaki, T.; Honma, M.; Hoshi, M;
Neurological syndrome associated with Clioquinol.
Lancet, 1 696-7 (1971)

118 - Ullrich, K.;
Mexaform S nicht für Hunde.
Karteikarte d. Giftzentrl. Klin. r.d.Isar

119 - Unal, D.; Picon, G.; Sebbag, F.; Sitruck, S.; Lafon, S.; Perraud, P.;
Intoxication par l'oxyquinoléine par voie digestive.
J. Europ. de Tox., 7 277-281 (1974)

120 Upjohn, A.C.;Galbraith, H. J.; Solomons, B.;
Raised serum protein-bound iodine after topical Clioquinol.

121 - Urbanyi, T.; Sloniensky, K.; Tischler, S.;
J. pharm. Sci, 55 730 (1966)

122 Vadodaria, P. J.; Desaei, B. R.; Mukherji, S. P.;
Indian J. Pharm. 27 257 (1965)

123 Wadia, N. H.;
Is there S.M.O.N. in India?
Neurol. India, 21 95-103 (1973)

124 - Waks, J.;

Aspectos clinico-experimentales y farmacooigicos del 11 9 2 C y su detividad amibicida

G.E.N., 14 (1-2) 9-16 (1959)

125 - Warshawsky, R. ;.; Hill, C. W.; Doughman, D. J.; Harris, J. E.

Acrodermatitis enteropathica. Corneal involvement with histochemical and electron micrographic studies.

Arch. ophtalmol., 93 194 (1975)

126 - Watanabe, S.; Tateishi, J.; Kuruda, S.; Otsuki,; Igata, M.;

Distribution of Clioquinol in rats with hepatic dysfunction.

Lancet, 2 681-2 (1973)

127 - Windheuser, J. J.; Chu, D. Y.;

J. pharm. Sci. 56 519 (1967)

128 - Wolff, B.;

Über die Behandlung der Säuglingsdyspepsie mit Mexaform S.

Inaug. Diss., 86 S. 34-37 (1967)

129 - Wolff, J.;

Die Bedeutung jodhaltiger Medikamente bei der Therapie der Diarrhoe als Symptom der Hyperthyreose.

Internist (Berlin), 11 127-9 (1970)

130 - Wolfe, M.; Mishtowt, G.;

Entero-Vioform in travellers' Diarrhea.

JAMA, 220 275-6 (1972)

131 - Zeiler, K. H.; Dahme, E.;

S.M.O.N. Different effects of dichoroquine and iodochloroquine in rats and mice.

Lancet, 1 44 (1973)

132 - Zeiller, P.; Sensch, K. H.; Dahme, E.;

Unterschiedliche Wirkungen von halogenierten Oxychinolinen bei der Auslösung neurotoxischer Erscheinungen im Tierorganismus.

Drug Res., 22 1307-12 (1972)

Bertram Wiedenmann
Hohenzollernstraße 52
8000 München 40

Lebenslauf

Ich, Bertram Wiedenmann, wurde am 21.12.1953 in Bamberg als Sohn des Röntgenfacharztes Dr. med. Helmut Wiedenmann und seiner Frau Ilse, geb. Kampf-Emden, geboren.
Nach Besuch der Grundschule Wildensorg bei Bamberg vom Jahre 1960 bis 1964 wechselte ich auf das Franz-Ludwig-Gymnasium Bamberg. Während meines Vorabiturs im Jahre 1972 starb mein Vater. Ein Jahr später legte ich im Frühjahr 1973 das Abitur ab. Im gleichen Jahr immatrikulierte ich mich an der Christian-Albrechts-Universität Kiel im Studienfach Medizin. Mit Beendigung des vorklinischen Studiums im April 1976 begann ich meine klinische Ausbildung an der Technischen Universität München, Klinikum rechts der Isar. Nach 1 1/2-jährigem Studienaufenthalt in München, währenddessen ich auch im Frühjahr 1977 die erste Ärztliche Prüfung bestand, verbrachte ich zwei Auslandssemester am Royal Free Hospital London und legte im März 1978 meine zweite Ärztliche Prüfung ab. Seit April 1979 war ich Student des Praktischen Jahres und legte im April 1980 den dritten Abschnitt der Ärztlichen Prüfung ab.

Bertram Wiedenmann